



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112017013258-3 B1

(22) Data do Depósito: 18/12/2015

(45) Data de Concessão: 07/02/2023

(54) Título: DERIVADOS DE 5-[(PIPERAZIN-1-IL)-3-OXO-PROPIL]-IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA COMO INIBIDORES DE ADAMTS PARA O TRATAMENTO DE OSTEOARTRITE E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE

(51) Int.Cl.: C07D 403/06; A61K 31/496; A61P 19/02.

(30) Prioridade Unionista: 22/12/2014 EP EP14307129.8.

(73) Titular(es): GALAPAGOS N.V..

(72) Inventor(es): FRANCK LAURENT BREBION; LUKE JONATHAN ALVEY; DAVID AMANTINI; PIERRE MARC MARIE JOSEPH DEPREZ; ROMAIN LUC MARIE GOSMINI; HELÈNE MARIE JARY; CHRISTOPHE PEIXOTO; MARIE LAURENCE CLAIRE VARIN; FRÉDÉRIC ANDRÉ DE CEUNINCK; IULIANA ECATERINA POP-BOTEZ.

(86) Pedido PCT: PCT EP2015080430 de 18/12/2015

(87) Publicação PCT: WO 2016/102347 de 30/06/2016

(85) Data do Início da Fase Nacional: 20/06/2017

(57) Resumo: DERIVADOS DE 5-[(PIPERAZIN-1-IL)-3-OXOPROPIL]-IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA COMO INIBIDORES DE ADAMTS PARA O TRATAMENTO DE OSTEOARTRITE. A presente invenção refere-se compostos de acordo com a Fórmula I, em que R, R2, R3a, R3b e Cy são como aqui definido. A presente invenção refere-se a compostos de inibição de ADAMTS, métodos para sua produção, composições farmacêuticas compreendendo os mesmos e métodos para a profilaxia e/ou tratamento de condições inflamatórias e/ou doenças envolvendo degradação de cartilagem e/ou rompimento de homeostase de cartilagem.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE 5-[(PIPERAZIN-1-IL)-3-OXO-PROPI]-IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA COMO INIBIDORES DE ADAMTS PARA O TRATAMENTO DE OSTEOARTRITE E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE**".

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se a compostos hidantoína e seu uso na profilaxia e/ou tratamento de condições inflamatórias e/ou doenças envolvendo degradação de cartilagem e/ou rompimento de homeostase de cartilagem. Em um aspecto particular, os presentes compostos são inibidores de ADAMTS e, mais particularmente, ADAMTS-5. A presente invenção também provê métodos para a produção de um composto da invenção, composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção, métodos para a profilaxia e/ou tratamento de condições inflamatórias e/ou doenças envolvendo degradação de cartilagem e/ou rompimento de homeostase de cartilagem através da administração de um composto da invenção.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] A cartilagem é um tecido avascular cujos condrócitos são o principal componente celular. Um dos papéis funcionais da cartilagem na articulação é permitir que os ossos articulem um com o outro suavemente. Perda de cartilagem articular, desta maneira, faz com que os ossos esfreguem um contra o outro levando à dor e perda de mobilidade, e é a marca de várias doenças, dentre as quais artrite reumatoide e osteoartrite são as mais proeminentes.

[003] Os condrócitos em cartilagem articular normal ocupam aproximadamente 5% do volume de tecido, enquanto a matriz extracelular perfaz os 95% restantes do tecido. Os condrócitos secretam os componentes da matriz, principalmente proteoglicanos (incluindo agrecano) e colágenos, que por sua vez fornecem aos condrócitos um am-

biente adequado para sua sobrevivência sob estresse mecânico. Colágeno tipo II, junto com colágeno tipo IX, está disposto em estruturas do tipo fibrila sólidas e provê cartilagem com propriedades de resistência mecânica altas, enquanto agrecano e outros proteoglicanos podem absorver água e prover as propriedades resilientes e de absorção de choque da cartilagem.

[004] Sob condições fisiológicas, a homeostase da cartilagem é mantida por um equilíbrio entre a produção (anabolismo) e degradação (catabolismo) de agrecano e colágeno. No entanto, em OA e outros distúrbios de articulação, este equilíbrio muda em direção a catabolismo. Perda de agrecano ocorre logo no início da destruição da cartilagem, inicialmente na superfície da junta, então se espalhando mais profundamente em estágios mais avançados (Pond e Nuki, 1973).

[005] A osteoartrite (também referida como OA ou artrite degenerativa) é a forma mais comum de artrite e é caracterizada por perda de cartilagem articular, frequentemente associada com a remodelagem do osso subcondral e dor. A doença pode afetar principalmente as mãos, espinha e articulações que suportam peso tais como joelhos e quadris. Durante o processo da doença, a cartilagem deteriora progressivamente, o que pode ser graduado. Em estágios mais avançados, as camadas mais profundas da cartilagem são afetadas, levando à calcificação e exposição do osso subcondral (Wieland e outros, 2005).

[006] As manifestações clínicas do desenvolvimento da condição de osteoartrite incluem: volume aumentado da junta, dor, crepitação e incapacidade funcional que leva à dor e mobilidade reduzida das articulações. Quando a doença se desenvolve mais, dor em repouso emerge. Se a condição persistir sem correção e/ou terapia, a articulação é destruída levando à incapacidade.

[007] A osteoartrite é difícil de tratar. No momento, nenhuma cura está disponível e o tratamento foca no alívio da dor e prevenção da

articulação afetada ser deformada. Tratamentos comuns são atualmente limitados a fármacos anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais (NSAIDS), que proveem alívio sintomático de dor e inflamação, mas não param ou deixam mais lenta a progressão da doença (Mombasher, 2013).

[008] Métodos terapêuticos para a correção das lesões de cartilagem articular que aparecem durante a doença osteoartrítica foram desenvolvidos, mas até agora nenhum deles foi capaz de deixar mais lenta a progressão da doença ou promover a regeneração de cartilagem articular *in situ* e *in vivo*.

[009] Embora alguns suplementos alimentares como sulfato de condroitina e glucosamina tenham sido defendidos como opções seguras e eficazes para o tratamento de osteoartrite, um teste clínico revelou que ambos os tratamentos não reduziram a dor associada com osteoartrite (Clegg e outros, 2006).

[0010] Em casos severos, a substituição da articulação pode ser necessária. Isto é especialmente verdadeiro para quadris e joelhos. Se uma articulação estiver extremamente dolorida e não puder ser substituída, ela pode ser fundida. Este procedimento para a dor, mas resulta na perda permanente de função da articulação, tornando difícil andar e dobrar.

[0011] Um outro tratamento possível é o transplante de condrócitos autólogos cultivados. Aqui, material celular condral é retirado do paciente, mandado para um laboratório em que ele é expandido. O material é então implantado nos tecidos danificados para cobrir os defeitos do tecido.

[0012] Ainda um outro tratamento inclui a instilação intra-articular de Hylan G-F 20 (Synvisc, Hyalgan, Artz, etc), uma substância que melhora temporariamente a reologia do fluido sinovial, produzindo uma sensação quase que imediata de movimento livre e uma redução no-

tável de dor.

[0013] Outros métodos incluem aplicação de enxertos tendinosos, periosteais, faciais, musculares ou pericondrais; implante de fibrina ou condrócitos culturados; implante de matrizes sintéticas, tais como colágeno, fibra de carbono; e administração de campos eletromagnéticos. Todos esses relataram efeitos mínimos e incompletos, resultando em um tecido de qualidade pobre que não pode nem suportar a carga pesada nem permitir a restauração de uma função articular com movimento normal.

[0014] A família ADAMTS de metaloproteinases de zinco secretadas inclui dezenove membros que são conhecidos se ligar e degradar componentes da matriz de cartilagem extra (ECM) (Shiomi e outros, 2010). Vários membros da família ADAMTS foram verificados clivar agrecano, o principal componente proteoglicano de cartilagem: ADAMTS-1, -4, -5, -8, -9, -15, -16 e -18. Uma vez que a expressão e/ou atividade de degradação de agrecanase de ADAMTS-1, -8, -9, -15, -16 e -18 são muito baixas, ADAMTS-4 (agrecanase-1) e ADAMTS-5 (agrecanase-2) são acreditadas ser as duas principais agrecanases funcionais (Tortorella e Malfait, 2008).

[0015] ADAMTS-5 foi identificada em 1999 (Abbaszade e outros, 1999). Em 2005, dois grupos independentes identificaram ADAMT-5 como a principal agrecanases em cartilagem de camundongo (Glasson e outros, 2005; Stanton e outros, 2005). Proteólise de agrecano por ADAMTS-5 ocorre em sítios diferentes, no entanto, clivagem na ligação Glu373-Ala374 (agrecano IGF) é provavelmente mais importante na patogênese de osteoartrite e artrite inflamatória uma vez que uma perda de integridade nesta ligação resulta na perda de uma molécula de agrecano inteira, que é altamente prejudicial para a integridade e função da cartilagem (Little e outros, 2007).

[0016] Estudos em modelos de camundongo geneticamente enge-

nheirados (GeMMs) demonstraram que ablação de ADAMTS-5 protege contra dano à cartilagem e perda de agregado após indução de osteoartrite através de instabilidade cirúrgica do menisco médio (DMM) (Glasson e outros, 2005). Além disso, no modelo de DMM, camundongos com ADAMTS-5 inativada mostraram mudanças em osso subcondral reduzidas (Botter e outros, 2009) e não desenvolveram alodinia mecânica associada à osteoartrite (Malfait e outros, 2010). Além de evidência pré-clínica, evidência clínica também indica a importância de e interesse em ADAMTS-5 como um alvo para osteoartrite. Recentemente, estudos com um anticorpo se direcionando a ADAMTS-5 (Chiusaroli e outros, 2013) foram relatados. ELISAs foram desenvolvidos permitindo a medição de níveis de neo-epítipo de cartilagem derivados de agreganases no fluido sinovial bem como sangue de roedores para humano. Este método revelou níveis aumentados de neo-epítipo derivado ADAMTS-5 nas articulações de ratos em que degradação de cartilagem foi induzida por rasgo meniscal bem como em juntas de pacientes com osteoartrite, desta maneira provendo evidência translacional adicional para a importância desta protease no desenvolvimento de osteoartrite (Chockalingam e outros, 2012; Larsson e outros, 2014).

[0017] Essas constatações proveem forte evidência para um papel central de ADAMTS-5 em patologia de osteoartrite como um alvo-chave e um inibidor de ADAMTS-5 capaz de atingir a cartilagem da articulação em níveis suficientes é esperado exercer um efeito protetor sobre cartilagem em pacientes osteoarthríticos.

[0018] Metaloproteinases de matriz (MMPs) constituem uma outra família de metaloproteinases de zinco 23 com muitos elementos estruturais em comum com membros da família ADAMTS (Georgiadis e Yiotakis, 2008). Estudos clínicos em inibidores de MMP de amplo espectro em oncologia revelaram que inibição de MMPs particulares foi as-

sociada com prognóstico mais pobre e efeitos colaterais indesejáveis. Em particular, MMP8 e MMP12 foram categorizados como antialvos com base em estudos animais *in vivo* (Dufour e Overall, 2013). Desta maneira, há uma necessidade de ADAMTS seletivos e, em particular, inibidores de ADAMTS-5 que sem afetar a atividade de MMPs estruturalmente relacionadas e, mais particularmente, MMP-8 e -12.

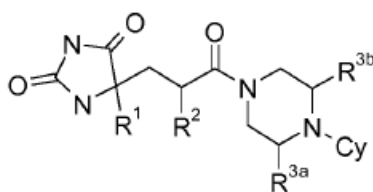
[0019] Desta maneira, a identificação de novos inibidores de ADAMTS, em particular ADAMTS-5, poderia prover ferramentas desejáveis para a profilaxia e/ou tratamento de doenças envolvendo degradação da cartilagem, em particular osteoartrite, e/ou artrite reumatoide.

[0020] Em então um objetivo da presente invenção prover compostos e seu uso na profilaxia e/ou tratamento de condições inflamatórias e/ou doenças envolvendo degradação de cartilagem e/ou rompimento de homeostase da cartilagem. Em particular os compostos da presente invenção são inibidores de ADAMTS e, mais particularmente, ADAMTS-5.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0021] A presente invenção é baseada na identificação de novos compostos hidantoína que podem ser úteis para a profilaxia e/ou tratamento de condições inflamatórias e/ou doenças envolvendo degradação de cartilagem e/ou rompimento de homeostase da cartilagem. Em um aspecto particular, os compostos da invenção são inibidores de ADAMTS-5. A presente invenção também provê métodos para a produção desses compostos, composições farmacêuticas compreendendo esses compostos e métodos para tratamento de condições inflamatórias e/ou doenças envolvendo degradação de cartilagem e/ou rompimento de homeostase da cartilagem através da administração dos compostos da invenção.

[0022] Desta maneira, em um primeiro aspecto da invenção, um composto da invenção é provido tendo a Fórmula (I):



I

em que

R¹ é:

- H,
- C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída com um ou mais grupos R⁴ independentemente selecionados,
- C₃₋₇ cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com um ou mais grupos R⁴ independentemente selecionados,
- hetero-cicloalquila monocíclica de 4-7 membros compreendendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, opcionalmente substituída com um ou mais C₁₋₄ alquila, -C(=O)C₁₋₄alquila ou -C(=O)OC₁₋₄alquila,
- fenila opcionalmente substituída com um ou mais grupos R⁵ independentemente selecionado,
- fenila fundida a uma hetero-cicloalquila monocíclica de 5-6 membros compreendendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, hetero-cicloalquila que é opcionalmente substituída com um ou mais =O, ou
- heteroarila monocíclica de 5-6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, opcionalmente substituída com um ou mais grupos R⁵ independentemente selecionados;

R² é independentemente selecionado de:

- H,
- OH,
- C₁₋₄ alcóxi, e
- C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída com um

- OH,
- CN,
- C₁₋₄ alcóxi opcionalmente substituído com uma fenila, ou
- heteroarila monocíclica de 5-6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, opcionalmente substituída com uma ou mais C₁₋₄ alquila independentemente selecionada;

cada R^{3a} e R^{3b} é independentemente selecionado de:

- H e
- C₁₋₄ alquila;

Cy é

— arila monocíclica ou bicíclica fundida de 6-10 membros opcionalmente substituída com um ou mais grupos R⁶ independentemente selecionados,

— heteroarila monocíclica ou bicíclica fundida de 5-10 membros compreendendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, opcionalmente substituída com um ou mais grupos R⁶ independentemente selecionados;

R⁴ é

- halo,
- OH,
- CN,
- C₁₋₄ alquila,
- C₁₋₄ alcóxi opcionalmente substituído com um C₁₋₄ alcóxi ou fenila,
- C₁₋₄ tioalcóxi,
- hetero-cicloalquila monocíclica de 4-7 membros compreendendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de N, S e O, opcionalmente substituída com um ou mais halo ou — C(=O)OC₁₋₄ alquila independentemente selecionada,

- fenila,
- $S(=O)_2C_{1-4}$ alquila,
- $C(=O)OR^{7a}$,
- $C(=O)NR^{7b}R^{7c}$,
- $NHC(=O)OR^{7d}$,
- $NHC(=O)R^{7e}$ ou
- $NR^{8a}R^{8b}$;

cada R^5 é

- halo,
- OH,
- CN,
- C_{1-4} alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, $-NR^{9a}R^{9b}$ ou $-C(=O)NR^{9c}R^{9d}$ independentemente selecionado,
- C_{1-4} alcóxi opcionalmente substituído com um $-NR^{9e}R^{9f}$ ou
- $S(=O)_2C_{1-4}$ alquila;

cada R^6 é

- halo,
- CN,
- NO_2 ,
- CH_3 ,
- heteroarila monocíclica ou bicíclica fundida de 5-10 membros compreendendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, opcionalmente substituída com um ou mais halo, C_{1-4} alquila ou C_{1-4} alcóxi independentemente selecionado ou
- $NR^{9g}R^{9h}$;

cada R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} ou R^{7e} é

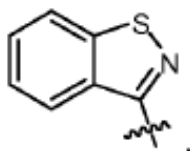
- H ou
- C_{1-4} alquila opcionalmente substituída com um OH, C_{1-4} alcóxi;

cada R^{8a} ou R^{8b} é independentemente selecionado de

— H e

— C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída com um ou mais OH, C₁₋₄ alcóxi ou fenila independentemente selecionado;
cada R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e}, R^{9f}, R^{9g} e R^{9h} é independentemente selecionado de H e C₁₋₄ alquila;
ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato ou um sal farmaceuticamente aceitável de um solvato do mesmo;
contanto que:

- R¹ e R² não sejam simultaneamente H e
- quando R¹ for Me, então Cy não seja



[0023] Em um aspecto particular, os compostos da invenção podem exibir seletividade em relação à família de protease ADAMTS, em particular em relação a ADAMTS-5. Em um aspecto particular adicional, os compostos da invenção podem mostrar atividade baixa sobre membros da família MMP, em particular MMP8 e/ou MMP12. Tal seletividade por resultar em segurança de fármaco aperfeiçoada e/ou reduzir riscos associados a erro de alvo. Em uma outra modalidade mais particular, os compostos da invenção exibem surpreendentemente atividade contra ADAMTS-5 comparado com análogos próximos estruturalmente relacionados.

[0024] Em um aspecto adicional, a presente invenção provê composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção e um carreador, excipiente ou diluente farmacêutico. Em um aspecto particular, a composição farmacêutica pode compreender ainda ingredientes terapeuticamente ativos adicionais adequados para uso em combinação com os compostos da invenção. Em um aspecto mais particular, o ingrediente terapeuticamente ativo adicional é um agente

para a profilaxia e/ou tratamento de condições inflamatórias e/ou doenças envolvendo degradação de cartilagem e/ou rompimento de homeostase de cartilagem.

[0025] Além disso, os compostos da invenção, úteis nas composições farmacêuticas e métodos de tratamento revelados aqui, são farmacêuticamente aceitáveis como preparados e usados.

[0026] Em um aspecto adicional da invenção, a presente invenção provê um método de tratamento de um mamífero, em particular humanos, afligidos com uma condição selecionada dentre aquelas listadas aqui, e particularmente condições inflamatórias e/ou doenças envolvendo degradação de cartilagem e/ou rompimento de homeostase de cartilagem, método que compreende administração de uma quantidade eficaz da composição farmacêutica ou compostos da invenção como aqui descrito.

[0027] A presente invenção também provê composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção e um carreador, excipiente ou diluente farmacêutico adequado para uso em medicamento. Em um aspecto particular, a composição farmacêutica é para uso na profilaxia e/ou tratamento de condições inflamatórias e/ou doenças envolvendo degradação de cartilagem e/ou rompimento de homeostase de cartilagem.

[0028] Em um aspecto particular, os compostos da invenção são providos para uso na profilaxia e/ou tratamento de osteoartrite.

[0029] Em aspectos adicionais, a presente invenção provê métodos para síntese dos compostos da invenção, com protocolos e cursos sintéticos representativos revelados mais tarde aqui.

[0030] Outros objetivos e vantagens se tornarão aparentes àqueles versados na técnica a partir da consideração da descrição detalhada subsequente.

[0031] Será compreendido que os compostos da invenção podem

ser metabolizados para fornecer metabolitos biologicamente ativos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Definições

[0032] Os termos que seguem pretendem ter os significados apresentados com os mesmos abaixo e são úteis na compreensão da descrição e escopo pretendido da presente invenção.

[0033] Quando descrevendo a invenção, que pode incluir compostos, composições farmacêuticas contendo tais compostos e métodos de uso de tais compostos e composições, os termos que seguem, se presentes, têm os significados que seguem a menos que de outro modo indicado. Deve ser também compreendido que, quando descrevendo aqui qualquer uma das porções definidas abaixo pode ser substituída com uma variedade de substituintes e que as respectivas definições pretendem incluir tais porções substituídas dentro de seu escopo como mostrado abaixo. A menos que de outro modo declarado, o termo “substituído” deve ser definido como mostrado abaixo. Deve ser ainda compreendido que os termos “grupos” e “radicais” podem ser considerados intercomutáveis quando usados aqui.

[0034] Os artigos “um” e “uma” podem ser usados aqui para se refere a um ou mais de um (isto é, pelo menos um) dos objetos gramaticais do artigo. A título de exemplo, “um análogo” significa um análogo ou mais de um análogo.

[0035] ‘Alquila’ significa hidrocarboneto alifático reto ou ramificado com o número de átomos de carbono especificado. Grupos alquila particulares têm 1 a 8 átomos de carbono. Mais particular é alquila inferior que tem 1 a 6 átomos de carbono. Um grupo particular adicional tem 1 a 4 átomos de carbono. Grupos de cadeia reta exemplares incluem metila, etila, n-propila e n-butila. Ramificado significa que um ou mais grupos alquila inferior tal como metila, etila, propila ou butila é ligado a uma cadeia alquila linear, grupos de cadeia ramificada exemplares in-

cluem isopropila, isobutila, t-butila e isoamila.

[0036] 'Alcóxi' se refere ao grupo $-OR_{20}$ em que R_{20} é alquila com o número de átomos de carbono especificado. Grupos alcóxi particulares são metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, terc-butóxi, sec-butóxi, n-pentóxi, n-hexóxi e 1,2-dimetilbutóxi. Grupos alcóxi particulares são alcóxi inferior, isto é, com entre 1 e 6 átomos de carbono. Grupos alcóxi particulares adicionais têm entre 1 e 4 átomos de carbono.

[0037] 'Alquilenos' se refere a grupos de radical alceno divalentes tendo um número de átomos de carbono especificado, em particular tendo 1 a 6 átomos de carbono e mais particularmente 1 a 4 átomos de carbono que podem ser de cadeia reta ou ramificados. Este termo é exemplificado por grupos tais como metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) ou $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ e similar.

[0038] 'Alquenila' se refere a grupos hidrocarbonetos monovalentes olefinicamente (insaturados) com o número de átomos de carbono especificado. Alquenila particular tem 2 a 8 átomos de carbono e, mais particularmente, de a partir de 2 a 6 átomos de carbono, que podem ser de cadeia reta ou cadeia ramificada e tendo pelo menos 1 e particularmente de a partir de 1 a 2 sítios de insaturação olefínica. Grupos alquenila particulares incluem etenila ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), n-propenila ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), isopropenila ($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$) e similar.

[0039] 'Amino' se refere ao radical $-\text{NH}_2$.

[0040] 'Arila' se refere a um grupo hidrocarboneto aromático monovalente derivado pela remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo de carbono único de um sistema de anel aromático de origem. Em particular arila se refere a uma estrutura de anel aromático, monocíclico ou policíclico, com o número de átomos no anel especificado. Especificamente, o termo inclui grupos que incluem de a partir de 6 a 10 membros no anel. Em que o grupo arila é um sistema de anel mo-

nocíclico, ele contém preferivelmente 6 átomos de carbono. Particularmente grupos arila incluem fenila e naftila.

[0041] 'Cicloalquila' se refere a uma estrutura de anel hidrocarbila não aromático, monocíclico ou policíclico, com o número de átomos de anel especificado. Uma cicloalquila pode ter de a partir de 3 a 10 átomos de carbono e, em particular, de a partir de 3 a 7 átomos de carbono. Tais grupos cicloalquila incluem, a título de exemplo, estruturas de anel único tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila e ciclo-heptila.

[0042] 'Ciano' se refere ao radical –CN.

[0043] 'Halo' ou 'halogênio' se refere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) e iodo (I). Grupos halo particulares são ou flúor ou cloro.

[0044] 'Hetero' quando usado para descrever um composto ou um grupo presente em um composto significa que um ou mais átomos de carbono no composto ou grupo foram substituídos por um heteroátomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Hetero pode ser aplicado a qualquer um dos grupos hidrocarbila descritos acima tal como alquila, por exemplo, heteroalquila, cicloalquila, por exemplo, hetero-cicloalquila, arila, por exemplo, heteroarila e similar, tendo de a partir de 1 a 4 e particularmente de a partir de 1, 2 ou 3 heteroátomos, mais tipicamente 1 ou 2 heteroátomos, por exemplo, um heteroátomo único.

[0045] 'Heteroarila' significa uma estrutura de anel aromático, monocíclico ou policíclico fundido, que inclui um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N e S e o número de átomos no anel especificado. Em particular, a estrutura de anel aromático pode ter de a partir de 5 a 9 membros no anel. O grupo heteroarila pode ser, por exemplo, um anel monocíclico de cinco membros ou seis membros ou uma estrutura bicíclica fundida formada de anéis de cinco e seis membros fundidos ou dois anéis de seis membros fundidos ou, a título de um exemplo adicional, dois anéis de cinco membros fundi-

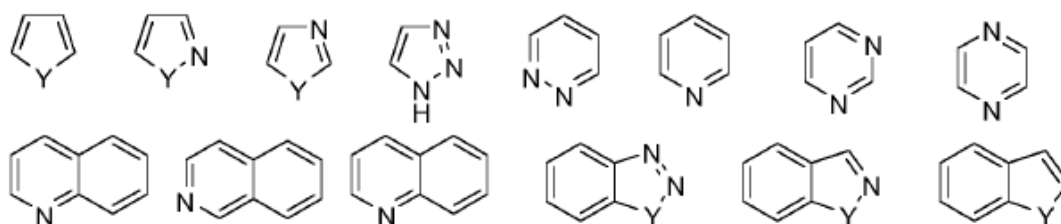
dos. Cada anel pode conter até quatro heteroátomos tipicamente selecionados de nitrogênio, enxofre e oxigênio. Tipicamente o anel heteroarila conterá até 4 heteroátomos, mais tipicamente até 3 heteroátomos, mais comumente até 2, por exemplo, um único heteroátomo. Em uma modalidade, o anel heteroarila contém pelo menos um átomo de nitrogênio no anel. Os átomos de nitrogênio nos anéis heteroarila podem ser básicos, como no caso de um imidazol ou piridina, ou essencialmente não básicos como no caso de um nitrogênio indol ou pirrol. Em geral, o número de átomos de nitrogênio básicos presentes no grupo heteroarila, incluindo quaisquer substituintes de grupo amino do anel, será menos do que cinco.

[0046] Exemplos de grupos heteroarila monocíclicos de cinco membros incluem, mas não estão limitados a, grupos pirrolila, furanila, tiofenila, imidazolila, furazanila, oxazolila, oxadiazolila, oxatirazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, pirazolila, triazolila e tetrazolila.

[0047] Exemplos de grupos heteroarila monocíclicos de seis membros incluem, mas não estão limitados a, piridinila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila e triazinila. Exemplos particulares de grupos heteroarila bicíclicos contendo um anel de cinco membros fundido a um outro anel de cinco membros incluem, mas não estão limitados a, imidazotiazolila e imidazoimidazolila. Exemplos particulares de grupos heteroarila bicíclicos contendo um anel de seis membros fundido a um anel de cinco membros incluem, mas não estão limitados a, grupos benzofuranila, benzotiofenila, benzimidazolila, benzoxazolila, isobenzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, isobenzofuranila, indolila, isoindolila, indolizinila, purinila (por exemplo, adenina, guanina), indazolila, pirazolpirimidinila, triazolpirimidinila e pirazolpiridinila. Exemplos particulares de grupos heteroarila bicíclicos contendo dois anéis de seis membros fundidos incluem, mas não estão limitados a, grupos quinolinila, isoquinolinila, piridopiridinila, quinoxalinila, quinazolinila,

cinolinila, ftalazinila, naftiridinila e pteridinila. Grupos heteroarila particulares são aqueles derivados de tiofenila, pirrolila, benzotiofenila, benzofuranila, indolila, piridinila, quinolinila, imidazolila, oxazolila e pirazinila.

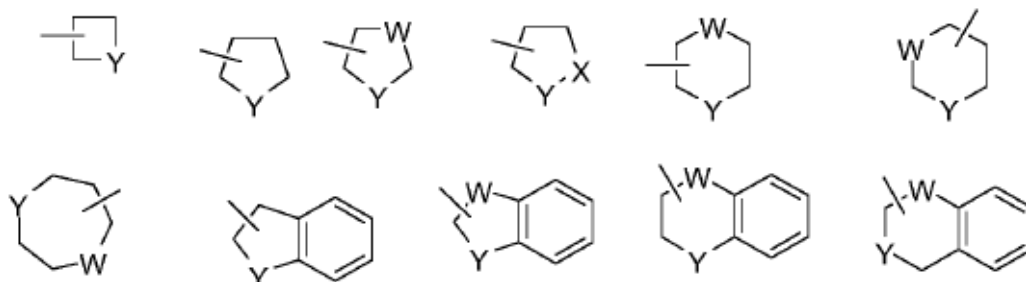
[0048] Exemplos de heteroarilas representativas incluem o que segue:



em que cada Y é selecionado de $>C(=O)$, NH, O e S.

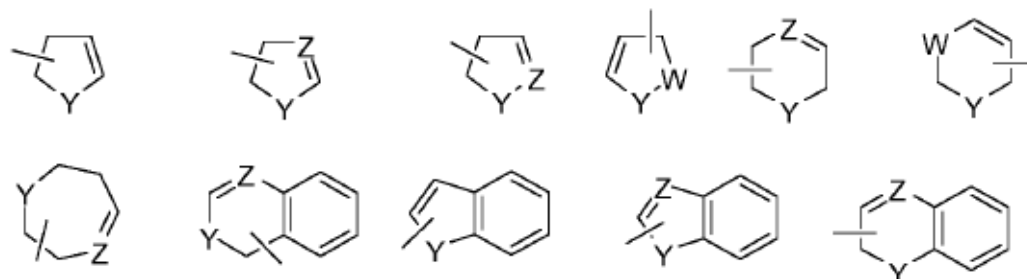
[0049] Como aqui usado, o termo 'hetero-cicloalquila' significa uma estrutura de anel não aromático, estável, monocíclica ou policíclica, que inclui um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de O, N e S e o número de átomos no anel especificado. A estrutura de anel não aromático pode ter de a partir de 4 a 10 membros no anel e, em particular, de a partir de 4 a 7 membros no anel. Um sistema de anel heterocíclico fundido pode incluir anéis carbocíclicos e precisa apenas incluir um anel heterocíclico. Exemplos de anéis heterocíclicos incluem, mas não estão limitados a, morfolina, piperidina (por exemplo, 1-piperidinila, 2-piperidinila, 3-piperidinila e 4-piperidinila), pirrolidina (por exemplo, 1-pirrolidina, 2-pirrolidina e 3-pirrolidina), pirrolidona, pirano, tetra-hidrofurano, tetra-hidrotiofeno, dioxana, tetra-hidropirano (por exemplo, 4-tetra-hidro piranila), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina e N-alquil piperazinas tal como N-metil piperazina. Exemplos adicionais incluem tiomorfolina e seu S-óxido e S,S-dióxido (particularmente tiomorfolina). Exemplos adicionais incluem azetidina, piperidona, piperazona e N-alquil piperidinas tal como N-metil piperidina. Exemplos particulares de grupos hetero-cicloalquila são mostrados nos exemplos ilustrativos

que seguem:



em que cada W é selecionado de CH₂, NH, O e S; e cada Y é selecionado de NH, O, C(=O), SO₂ e S.

[0050] Como aqui usado, o termo 'hetero-cicloalquênica' significa uma 'hetero-cicloalquila', em que uma ligação do anel é reduzida, então o anel compreende uma ligação dupla. Exemplos particulares de grupos hetero-cicloalquila são mostrados nos exemplos ilustrativos que seguem:



em que cada Z é =CH- ou =N-; W é selecionado de -CH₂-, -NH-, -O- e -S-; e cada Y é selecionado de -NH-, -O-, -C(=O)-, -SO₂- e -S-.

[0051] 'Hidroxila' se refere ao radical -OH.

[0052] 'Oxo' se refere ao radical =O.

[0053] 'Substituído' se refere a um grupo em que um ou mais átomos de hidrogênio são cada um independentemente substituídos com o(s) mesmo(s) substituinte(s) ou diferente(s).

[0054] 'Sulfo' ou 'ácido sulfônico' se refere a um radical tal como -SO₃H.

[0055] 'Tiol' se refere ao grupo -SH.

[0056] Como aqui usado, o termo 'substituído com um ou mais' se refere a um a quatro substituintes. Em uma modalidade ele se refere a

um a três substituintes. Em modalidades adicionais, ele se refere a um ou dois substituintes. Em uma modalidade adicional ele se refere a um substituinte.

[0057] 'Tioalcóxi' se refere ao grupo $-SR^{20}$ em que R^{20} tem o número de átomos de carbono especificado e particularmente C1-C8 alquila. Grupos tioalcóxi particulares são tiometóxi, tioetóxi, n-tiopropóxi, isotiopropóxi, n-tiobutóxi, terc-tiobutóxi, sec-tiobutóxi, n-tiopentóxi, n-tioexóxi e 1,2-dimetiltiobutóxi. Grupos tioalcóxi particulares são tioalcóxi inferior, isto é, com entre 1 e 6 átomos de carbono. Grupos alcóxi particulares adicionais têm entre 1 e 4 átomos de carbono.

[0058] Um versado comum na técnica de síntese orgânica reconhecerá que o número máximo de heteroátomos em um anel heterocíclico, quimicamente possível, estável, seja ele aromático ou não aromático, é determinado pelo tamanho do anel, o grau de insaturação e a valência dos heteroátomos. Em geral, um anel heterocíclico pode ter um a quatro heteroátomos contanto que o anel heteroaromático seja quimicamente possível e estável.

[0059] 'Farmaceuticamente aceitável' significa aprovado ou aprovável por uma agência reguladora do governo federal ou estadual ou a agência correspondente em países outros que não os Estados Unidos ou que seja listado na U.S. Pharmacopoeia ou outra farmacopeia geralmente reconhecida para uso em animais e, mais particularmente, em humanos.

[0060] 'Sal farmaceuticamente aceitável' se refere a um sal de um composto da invenção que é farmaceuticamente aceitável e que possui a atividade farmacológica desejada do composto de origem. Em particular, tais sais são não tóxicos e podem ser sais de adição ácidos e sais de adição de base inorgânicos ou orgânicos. Especificamente, tais sais incluem: (1) sais de adição ácidos formados com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico,

ácido nítrico, ácido fosfórico e similar; ou formados com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzol)benzoico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 1,2-etano-dissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-clorobenzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 4-toluenossulfônico, ácido canforsulfônicos, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoeptônico, ácido 3-fenilpropionato, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciário, ácido lauril sulfúrico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucônico e similar; ou (2) sais formados quando um próton ácido presente no composto parental ou é substituído por um íon de metal, por exemplo, um íon de metal alcalino, íon alcalinoterroso ou um íon de alumínio; ou coordena com uma base orgânica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina e similar. Sais incluem ainda, a título de exemplo apenas, sódio, potássio, cálcio, magnésio, amônio, tetraalquilamônio e similar; e quando o composto contém uma funcionalidade básica, sais de ácidos orgânicos ou inorgânicos não tóxicos, tais como cloridrato, bromidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato e similar. O termo 'cátion farmacologicamente aceitável' se refere a um contraíon catiônico aceitável de um grupo funcional ácido. Tais cátions são exemplificados por sódio, potássio, cálcio, magnésio, amônio, cátions de tetra-alquilamônio e similar.

[0061] 'Veículo farmacologicamente aceitável' se refere a um diluente, adjuvante, excipiente ou carreador com o qual um composto da invenção é administrado.

[0062] ‘Profármacos’ se refere a compostos, incluindo derivados dos compostos da invenção, que têm grupos cliváveis e se tornam através de solvólise ou sob condições fisiológicas os compostos da invenção que são farmaceuticamente ativos *in vivo*. Tais exemplos incluem, mas não estão limitados a, derivados de éster de colina e similar, ésteres de N-alquilmorfolina e similar.

[0063] ‘Solvato’ se refere a formas do composto que estão associadas com um solvente, geralmente através de uma reação de solvólise. Esta associação física inclui ligação de hidrogênio. Solventes convencionais incluem água, etanol, ácido acético e similar. Os compostos da invenção podem ser preparados, por exemplo, em forma cristalina e podem ser solvatados ou hidratados. Solvatos adequados incluem solvatos farmaceuticamente aceitáveis, tais como hidratos, e incluem ainda ambos os solvatos estequiométricos e solvatos não estequiométricos. Em certos casos o solvato será capaz de isolamento, por exemplo, quando uma ou mais moléculas solventes são incorporadas no látice de cristal do sólido cristalino. ‘Solvato’ compreende ambos os solvatos de fase de solução e isoláveis. Solvatos representativos incluem hidratos, etanolatos e metanolatos.

[0064] ‘Indivíduo’ inclui seres humanos. Os termos ‘humano’, ‘paciente’ e ‘indivíduo’ são usados intercomutavelmente aqui.

[0065] ‘Quantidade eficaz’ significa a quantidade de um composto da invenção que, quando administrado a um indivíduo para tratamento de uma doença, é suficiente para realizar tal tratamento para a doença. A “quantidade eficaz” pode variar dependendo do composto, da doença e sua severidade, e da idade, peso, etc., do indivíduo a ser tratado.

[0066] “Prevenindo” ou “prevenção” se refere a uma redução em risco de aquisição ou desenvolvimento de uma doença ou distúrbio (isto é, fazendo com que pelo menos um dos sintomas clínicos da do-

ença não se desenvolva em um indivíduo que pode estar exposto a um agente causador de doença ou predisposto à doença antes do início da doença.

[0067] O termo 'profilaxia' se refere à 'prevenção' e se refere a uma medida ou procedimento cujo propósito é prevenir, ao invés de tratar ou curar uma doença. Exemplos não limitantes de medidas profiláticas podem incluir a administração de vacinas; a administração de heparina de baixo peso molecular a pacientes hospitalizados sob risco de trombose devido à, por exemplo, imobilização; e a administração de um agente antimalária tal como cloroquina, antes de uma visita a uma região geográfica em que a malária é endêmica ou o risco de contrair malária é alto.

[0068] 'Tratando' ou 'tratamento' de qualquer doença ou distúrbio se refere, em uma modalidade, à melhora da doença ou distúrbio (isto é, parada da doença ou redução da manifestação, grau ou severidade de pelo menos um dos sintomas clínicos da mesma). Em uma outra modalidade, 'tratando' ou 'tratamento' se refere à melhora de pelo menos um parâmetro físico, que pode não ser discernível pelo indivíduo. Em ainda uma outra modalidade, 'tratando' ou 'tratamento' se refere à modulação da doença ou distúrbio, ou fisicamente (por exemplo, estabilização de um sintoma discernível), fisiologicamente (por exemplo, estabilização de um parâmetro físico) ou ambos. Em uma modalidade adicional, "tratando" ou "tratamento" se refere a deixar mais lenta a progressão da doença.

[0069] Como aqui usado o termo "doenças inflamatórias" se refere ao grupo de condições incluindo artrite reumatoide, osteoartrite, artrite idiopática juvenil, psoríase, artrite psoriática, doença da via área alérgica (por exemplo, asma, rinite), doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), doenças inflamatórias do intestino (por exemplo, doença de Crohn, colite ulcerativa), estados de doença direcionados por en-

dotoxina (por exemplo, complicações após cirurgia de desvio ou estados de endotoxina crônicos contribuindo para, por exemplo, falência cardíaca crônica) e doenças relacionadas envolvendo cartilagem, tais como aquelas das juntas. Particularmente o termo se refere à artrite reumatoide, osteoartrite, doença da via aérea alérgica (por exemplo, asma), doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e doenças inflamatórias do intestino. Mais particularmente o termo se refere à artrite reumatoide e osteoartrite (OA). Mais particularmente o termo se refere à osteoartrite (OA).

[0070] Como aqui usado, o termo 'doenças envolvendo degradação de cartilagem e/ou rompimento de homeostase de cartilagem' inclui condições tais como osteoartrite, artrite psoriática, artrite reumatoide juvenil, artrite gotosa, artrite séptica ou infecciosa, artrite reativa, distrofia simpática de reflexo, algodistrofia, acondroplasia, doença de Paget, síndrome de Tietze ou condrite costal, fibromialgia, osteocondrite, artrite neurogênica ou neuropática, artropatia, sarcoidose, amilose, hidartrose, doença periódica, espondilite reumatoide, formas endêmicas de artrite tal como osteoartrite deformante endêmica, doença de Meleni e doença de Handigodu; degeneração resultante de fibromialgia, lúpus eritematoso sistêmico, escleroderma e espondilite anquilosante. Mais particularmente, o termo se refere à osteoartrite (OA).

[0071] 'Composto(s) da invenção', e expressões equivalentes, pretendem compreender compostos da(s) Fórmula(s) como aqui descrito, cuja expressão inclui os sais farmacologicamente aceitáveis, e os solvatos, por exemplo, hidratos, e os solvatos dos sais farmacologicamente aceitáveis em que o contexto então permitir. Similarmente, referência a intermediários, se eles forem ou não reivindicados por si mesmos, pretende compreender seus sais, e solvatos, em que o contexto então permitir.

[0072] Quando faixas são referidas aqui, por exemplo, mas sem

limitação, C₁₋₈ alquila, a citação de uma faixa deve ser considerada uma representação de cada membro da dita faixa.

[0073] Outros derivados dos compostos da presente invenção têm atividade em ambas as suas formas ácido e derivado de ácido, mas na forma sensível a ácido frequentemente oferece vantagens de solubilidade, compatibilidade de tecido ou liberação retardada no organismo mamífero (Bundgaard, 1985). Profármacos incluem derivados de ácido bem conhecidos dos versados da técnica tais como, por exemplo, ésteres preparados através de reação do ácido parental com um álcool adequado, ou amidas preparadas através da reação do composto ácido parental com uma amina substituída ou não substituída ou anidridos ácidos ou anidridos mistos. Ésteres alifáticos ou aromáticos simples, amidas e anidridos derivados de grupos ácidos pendentes nos compostos da presente invenção são profármacos particularmente úteis. Em alguns casos é desejável preparar profármacos de tipo de éster duplo tais como ésteres de (acilóóxi)alquila ou ésteres de ((alcoxicarbonil)óxi)alquila. Tais profármacos particulares são a C₁₋₈ alquila, C₂₋₈ alquenila, C₆₋₁₀ arila opcionalmente substituída e ésteres de (C₆₋₁₀ aril)-(C₁₋₄)alquila dos compostos da invenção.

[0074] Como aqui usado, o termo 'variante isotópica' se refere a um composto que contém proporções não naturais de isótopos em um ou mais dos átomos que constituem tal composto. Por exemplo, uma 'variante isotópica' de um composto pode conter um ou mais isótopos não radioativos tais como, por exemplo, deutério (²H ou D), carbono-13 (¹³C), nitrogênio-15 (¹⁵N) ou similar. Será compreendido que, em um composto em que tal substituição isotópica é feita, os átomos que seguem, em que presentes, podem variar, de maneira que, por exemplo, qualquer hidrogênio pode ser ²H/D, qualquer carbono pode ser ¹³C ou qualquer nitrogênio pode ser ¹⁵N, e que a presença e colocação de tais átomos podem ser determinadas dentro da habilidade da técnica. Da

mesma maneira, a invenção pode incluir a preparação de variantes isotópicas com radioisótopos, no caso, por exemplo, em que os compostos resultantes podem ser usados para estudos de distribuição em tecido de fármaco e/ou substrato. Os isótopos radioativos trítio, isto é, ^3H , e carbono-14, isto é, ^{14}C , são particularmente úteis para este propósito em vista de sua facilidade de incorporação e meios de detecção imediatos. Ainda, podem ser preparados compostos que são substituídos com isótopos de emissão de pósitron, tais como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O e ^{13}N , e seriam úteis em estudos de Topografia de Emissão de Pósitron (PET) para exame de ocupação de receptor de substrato.

[0075] Todas as variantes isotópicas dos compostos providos aqui, radioativas ou não, pretendem ser compreendidas dentro do escopo da invenção.

[0076] Deve ser também compreendido que compostos que têm a mesma fórmula molecular, mas diferem na natureza ou sequência de ligação de seus átomos ou a disposição de seus átomos em espaço, são chamados 'isômeros'. Isômeros que diferem na disposição de seus átomos em espaço são chamados 'estereoisômeros'.

[0077] Estereoisômeros que não são imagens de espelho uns dos outros são chamados 'diastereômeros' e aqueles que são imagens de espelho não superpostas uns dos outros são chamados 'enantiômeros'. Quando um composto tem um centro assimétrico, por exemplo, ele é ligado a quatro grupos diferentes, um par de enantiômeros é possível. Um enantiômero pode ser caracterizado pela configuração absoluta de seu centro assimétrico e é descrito pelas regras de sequenciamento R e S de Cahn e Prelog, ou pela maneira na qual a molécula gira o plano de luz polarizada e designado dextrogiatório ou levogiratório (isto é, como isômeros (+) ou (-), respectivamente). Um composto quiral pode existir ou como enantiômero individual ou como uma mistura dos mesmos. Uma mistura contendo proporções iguais

dos enantiômeros é chamada uma 'mistura racêmica'.

[0078] 'Tautômeros' se refere a compostos que são formas intercomutáveis de uma estrutura de composto particular e que variam no deslocamento de átomos e elétrons de hidrogênio. Desta maneira, duas estruturas podem estar em equilíbrio através do movimento de elétrons π e um átomo (geralmente H). Por exemplo, enóis e cetonas são tautômeros porque eles são rapidamente interconvertidos através de tratamento ou com ácido ou base. Um outro exemplo de tautomerismo são as formas aci- e nitro- de fenilnitrometano, que são da mesma maneira formadas por tratamento com ácido ou base.

[0079] Formas tautoméricas podem ser relevantes para o atingimento de reatividade química e atividade biológica ótimas de um composto de interesse.

[0080] Os compostos da invenção podem possuir um ou mais centros assimétricos; tais compostos podem, então, ser produzidos como estereoisômeros individuais (R)- ou (S)- ou como misturas dos mesmos.

[0081] A menos que de outro modo indicado, a descrição ou nomeação de um composto particular no relatório descritivo e reivindicações pretende incluir ambos os enantiômeros individuais e misturas, racêmicas ou outras, dos mesmos. Os métodos, para a determinação de estereoquímica e a separação de estereoisômeros, são bem conhecidos na técnica.

[0082] Será compreendido que compostos da invenção podem ser metabolizados para fornecer metabolitos biologicamente ativos.

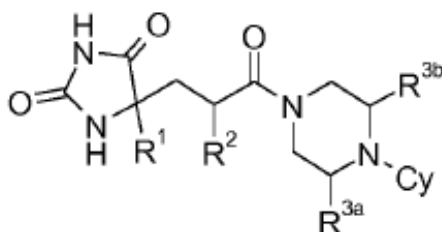
A INVENÇÃO

[0083] A presente invenção é baseada na identificação de novos compostos hidantoína que podem ser úteis para a profilaxia e/ou tratamento de condições inflamatórias e/ou doenças envolvendo degradação de cartilagem e/ou rompimento de homeostase de cartilagem.

Em um aspecto particular, os compostos da invenção são inibidores de ADAMTS-5.

[0084] A presente invenção também provê métodos para a produção desses compostos, composições farmacêuticas compreendendo esses compostos e métodos para condições inflamatórias e/ou doenças envolvendo degradação de cartilagem e/ou rompimento de homeostase de cartilagem através da administração dos compostos da invenção.

[0085] Desta maneira, em um primeiro aspecto da invenção, um composto da invenção é provido tendo uma Fórmula (I):



I

em que

R¹ é:

- H,
- C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída com um ou mais grupos R⁴ independentemente selecionados,
- C₃₋₇ cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com um ou mais grupos R⁴ independentemente selecionados,
- hetero-cicloalquila monocíclica de 4-7 membros compreendendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, opcionalmente substituída com um ou mais C₁₋₄ alquila, -C(=O)C₁₋₄alquila ou -C(=O)OC₁₋₄alquila,
- fenila opcionalmente substituída com um ou mais grupos R⁵ independentemente selecionado,
- fenila fundida a uma hetero-cicloalquila monocíclica de 5-6 membros compreendendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independente-

mente selecionados de N, O e S, hetero-cicloalquila que é opcionalmente substituída com um ou mais =O, ou

— heteroarila monocíclica de 5-6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, opcionalmente substituída com um ou mais grupos R^5 independentemente selecionados;

R^2 é independentemente selecionado de:

- H,
- OH,
- C_{1-4} alcóxi, e
- C_{1-4} alquila opcionalmente substituída com um
 - OH,
 - CN,
 - C_{1-4} alcóxi opcionalmente substituído com uma fenila, ou
 - heteroarila monocíclica de 5-6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, opcionalmente substituída com uma ou mais C_{1-4} alquila independentemente selecionada;

cada R^{3a} e R^{3b} é independentemente selecionado de:

- H e
- C_{1-4} alquila;

Cy é

— arila monocíclica ou bicíclica fundida de 6-10 membros opcionalmente substituída com um ou mais grupos R^6 independentemente selecionados,

— heteroarila monocíclica ou bicíclica fundida de 5-10 membros compreendendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, opcionalmente substituída com um ou mais grupos R^6 independentemente selecionados;

R^4 é

- halo,
- OH,
- CN,
- C₁₋₄ alquila,
- C₁₋₄ alcóxi opcionalmente substituído com um C₁₋₄ alcóxi ou fenila,
- C₁₋₄ tioalcóxi,
- hetero-cicloalquila monocíclica de 4-7 membros compreendendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de N, S e O, opcionalmente substituída com um ou mais halo ou — C(=O)OC₁₋₄ alquila independentemente selecionada,
- fenila,
- -S(=O)₂C₁₋₄alquila,
- -C(=O)OR^{7a},
- -C(=O)NR^{7b}R^{7c},
- -NHC(=O)OR^{7d},
- -NHC(=O)R^{7e} ou
- -NR^{8a}R^{8b};

cada R⁵ é

- halo,
- OH,
- CN,
- C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, -NR^{9a}R^{9b} ou —C(=O)NR^{9c}R^{9d},
- C₁₋₄ alcóxi opcionalmente substituído com um —NR^{9e}R^{9f} ou
- -S(=O)₂C₁₋₄alquila;

cada R⁶ é

- halo,
- CN,
- NO₂,

— CH₃,

— heteroarila monocíclica ou bicíclica fundida de 5-10 membros compreendendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, opcionalmente substituída com um ou mais halo, C₁₋₄ alquila ou C₁₋₄ alcóxi independentemente selecionado ou

— NR^{9g}R^{9h};

cada R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} ou R^{7e} é

— H ou

— C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída com um OH, C₁₋₄ alcóxi;

cada R^{8a} ou R^{8b} é independentemente selecionado de

— H e

— C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída com um ou mais OH, C₁₋₄ alcóxi ou fenila independentemente selecionado;

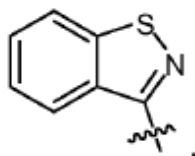
cada R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e}, R^{9f}, R^{9g} e R^{9h} é independentemente selecionado de H e C₁₋₄ alquila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato ou um sal farmaceuticamente aceitável de um solvato do mesmo; ou um metabolito biologicamente ativo do mesmo;

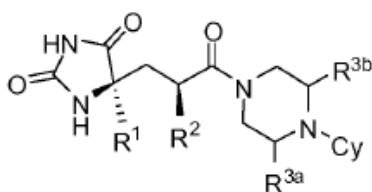
contanto que:

— R¹ e R² não sejam simultaneamente H e

— quando R¹ for Me, então Cy não seja



[0086] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula II:



II

em que R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} e Cy são como acima definido.

[0087] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula I ou II, em que R^1 é H.

[0088] Em uma outra modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula I ou II, em que R^1 é C_{1-4} alquila. Em uma modalidade particular, R^1 é Me, Et, Pr, iPr ou tBu. Em uma modalidade mais particular, R^1 é Me ou Et.

[0089] Em uma outra modalidade, um composto de acordo com a invenção é de acordo com a Fórmula I ou II, em que R^1 é C_{1-4} alquila substituída com um ou mais grupos R^4 independentemente selecionados. Em uma outra modalidade, R^1 é Me ou Et, cada um deles é substituído com um ou mais grupos R^4 independentemente selecionados. Em uma modalidade particular, R^1 é C_{1-4} alquila substituída com um, dois ou três grupos R^4 independentemente selecionados. Em uma outra modalidade particular, R^1 é Me, ou Et, cada um deles é substituído com um, dois ou três grupos R^4 independentemente selecionados. Em uma modalidade mais particular, R^1 é C_{1-4} alquila substituída com um grupo R^4 . Em uma outra modalidade mais particular, R^1 é Me, ou Et, cada um deles é substituído com um grupo R^4 .

[0090] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula I ou II, em que R^1 é C_{3-7} cicloalquila monocíclica. Em uma modalidade particular, R^1 é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila. Em uma modalidade mais particular, R^1 é ciclopropila.

[0091] Em uma outra modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula I ou II, em que R^1 é C_{3-7} cicloalquila monocíclica.

ca substituída com um ou mais grupos R^4 independentemente selecionados. Em uma outra modalidade, R^1 é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila, cada uma delas é substituída com um ou mais grupos R^4 independentemente selecionados. Em uma modalidade particular, R^1 é C_{3-7} cicloalquila monocíclica substituída com um, dois ou três grupos R^4 independentemente selecionados. Em uma outra modalidade particular, R^1 é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila, cada um deles é substituído com um, dois ou três grupos R^4 independentemente selecionados. Em uma modalidade mais particular, R^1 é C_{3-7} cicloalquila monocíclica substituída com um grupo R^4 . Em uma outra modalidade mais particular, R^1 é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila, cada uma das quais é substituída com um grupo R^4 .

[0092] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula I ou II, em que R^4 é halo, OH e CN. Em uma modalidade mais particular, cada R^4 é independentemente selecionado de F, Cl, OH e CN.

[0093] Em uma modalidade particular, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula I ou II, em que R^4 é C_{1-4} alquila. Em uma modalidade particular, R^4 é $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ ou $-CH(CH_3)_2$. Em uma modalidade mais particular, R^4 é $-CH_3$.

[0094] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula I ou II, em que R^4 é C_{1-4} alcóxi. Em uma modalidade particular, R^4 é OMe, OEt ou OiPr. Em uma modalidade mais particular, R^4 é OMe.

[0095] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula I ou II, em que R^4 é C_{1-4} alcóxi substituído com um C_{1-4} alcóxi ou fenila. Em uma modalidade particular, R^4 é OMe, OEt ou OiPr, cada um deles é substituído com um C_{1-4} alcóxi ou fenila. Em uma modalidade mais particular, R^4 é C_{1-4} alcóxi substituído com

um OMe, OEt ou fenila. Em uma outra modalidade mais particular, R^4 é OMe, OEt ou OiPr, cada um deles é substituído com um OMe, OEt ou fenila. Em uma modalidade mais particular, R^4 é $-\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{-OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{-Ph}$.

[0096] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula I ou II, em que R^4 é C_{1-4} tioalcóxi. Em uma modalidade particular, R^4 é $-\text{SCH}_3$ ou $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$. Em uma modalidade mais particular, R^4 é $-\text{SCH}_3$.

[0097] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula I ou II, em que R^4 é hetero-cicloalquila monocíclica de 4-7 membros compreendendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de N, S e O. Em uma modalidade particular, R^4 é azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila ou dioxanila. Em uma modalidade mais particular, R^4 é azetidinila, pirrolidinila, piperidinila ou morfolinila.

[0098] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula I ou II, em que R^4 é hetero-cicloalquila monocíclica de 4-7 membros compreendendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de N, S e O, substituídos com um ou mais halo, $-\text{C}(=\text{O})\text{O C}_{1-4}$ alquila. Em uma modalidade particular, R^4 é hetero-cicloalquila monocíclica de 4-7 membros compreendendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de N, S e O, substituídos com um, dois ou três independentemente selecionados de F, Cl, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ou $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$. Em uma outra modalidade particular, R^4 é azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila ou dioxanila, cada um deles é substituído com um, dois ou três independentemente selecionados de F, Cl, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ou $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$. Em uma modalidade particular, R^4 é hetero-cicloalquila monocíclica de 4-7 membros compreendendo um ou mais

heteroátomos independentemente selecionados de N, S e O, substituída com F, Cl, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ou $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$. Em uma outra modalidade particular, R^4 é azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila ou dioxanila, cada um deles é substituído com um F, Cl, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ou $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$. Em uma modalidade mais particular, R^4 é azetidinila, pirrolidinila, piperidinila ou morfolinila, cada uma delas é substituída com um, dois ou três F, Cl independentemente selecionados. Em uma outra modalidade particular, R^4 é azetidinila, pirrolidinila, piperidinila ou morfolinila, cada uma delas é substituída com $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ou $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

[0099] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula I ou II, em que R^4 é fenila.

[00100] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula I ou II, em que R^4 é $-\text{S}(=\text{O})_2 \text{C}_{1-4}$ alquila. Em uma modalidade particular, R^4 é $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ ou $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

[00101] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula I ou II, em que R^4 é $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{7a}$ e R^{7a} é conforme anteriormente descrito. Em uma modalidade particular, R^{7a} é H. Em uma outra modalidade particular, R^{7a} é C_{1-4} alquila. Em ainda uma outra modalidade particular, R^{7a} é C_{1-4} alquila substituída com um OH, C_{1-4} alcóxi. Em uma outra modalidade particular, R^{7a} é Me, Et, iPr ou tBu. Em uma outra modalidade mais particular, R^{7a} é Me, Et, iPr ou tBu, cada um deles é substituído com um OH, C_{1-4} alcóxi. Em ainda uma outra modalidade particular, R^{7a} é Me, Et, iPr ou tBu, cada um deles é substituído com um OH, $-\text{OCH}_3$. Em uma modalidade mais particular, R^4 é $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ou $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

[00102] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula I ou II, em que R^4 é $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{7b}\text{R}^{7c}$, e cada um de R^{7b} ou R^{7c} é como anteriormente descrito. Em uma modalidade parti-

cular, R^{7b} e R^{7c} são H. Em uma outra modalidade particular, um de R^{7b} ou R^{7c} é H e o outro é C_{1-4} alquila. Em ainda uma outra modalidade particular, um de R^{7b} ou R^{7c} é H e o outro é C_{1-4} alquila substituída com um OH, C_{1-4} alcóxi. Em uma modalidade particular adicional, R^{7b} e R^{7c} são C_{1-4} alquila. Em uma modalidade mais particular, um de R^{7b} ou R^{7c} é H e o outro é Me, Et, iPr ou tBu. Em uma outra modalidade mais particular, um de R^{7b} ou R^{7c} é H e o outro é Me, Et, iPr ou tBu, cada um deles é substituído com um OH, C_{1-4} alcóxi. Em ainda uma outra modalidade particular, um de R^{7b} ou R^{7c} é H e o outro é Me, Et, iPr ou tBu, cada um deles é substituído com um OH, $-OCH_3$. Em uma modalidade mais particular, R^4 é $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$, $-C(=O)NHCH_2CH_2-OH$ ou $-C(=O)NHCH_2CH_2-OCH_3$.

[00103] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula I ou II, em que R^4 é $-NHC(=O)OR^{7d}$ e R^{7d} é conforme anteriormente descrito. Em uma modalidade particular, R^{7d} é H. Em uma outra modalidade particular, R^{7d} é C_{1-4} alquila. Em ainda uma outra modalidade particular, R^{7d} é C_{1-4} alquila substituída com um OH, C_{1-4} alcóxi. Em uma modalidade mais particular, R^{7d} é Me, Et, iPr ou tBu. Em uma outra modalidade mais particular, R^{7d} é Me, Et, iPr ou tBu, cada um deles é substituído com um OH, C_{1-4} alcóxi. Em ainda uma outra modalidade particular, R^{7d} é Me, Et, iPr ou tBu, cada um deles é substituído com um OH, $-OCH_3$. Em uma modalidade mais particular, R^4 é $-NHC(=O)OCH_3$, $-NHC(=O)OCH_2CH_3$ ou $-NHC(=O)OC(CH_3)_3$.

[00104] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula I ou II, em que R^4 é $-NHC(=O)R^{7e}$ e R^{7e} é como anteriormente descrito. Em uma modalidade particular, R^{7e} é H. Em uma outra modalidade particular, R^{7e} é C_{1-4} alquila. Em ainda uma outra modalidade particular, R^{7e} é C_{1-4} alquila substituída com OH, C_{1-4} alcóxi. Em uma modalidade mais particular, R^{7e} é Me, Et, iPr ou tBu. Em uma outra modalidade mais particular, R^{7e} é Me, Et, iPr ou tBu,

cada um deles é substituído com um OH, C₁₋₄ alcóxi. Em ainda uma outra modalidade particular, R^{7e} é Me, Et, iPr ou tBu, cada um deles é substituído com um OH, -OCH₃. Em uma modalidade mais particular, R⁴ é -NHC(=O)CH₃, -NHC(=O)CH₂CH₃ ou -NHC(=O)C(CH₃)₃.

[00105] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula I ou II, em que R⁴ é -NR^{8a}R^{8b}, e cada R^{8a} ou R^{8b} é conforme anteriormente descrito. Em uma modalidade particular, R^{8a} e R^{8b} são H. Em uma outra modalidade particular, um de R^{8a} ou R^{8b} é H e o outro é C₁₋₄ alquila. Em ainda uma outra modalidade particular, um de R^{8a} ou R^{8b} é H e o outro é C₁₋₄ alquila substituída com um OH, C₁₋₄ alcóxi ou fenila. Em uma modalidade particular preferida, R^{8a} e R^{8b} são C₁₋₄ alquila. Em uma modalidade mais particular, um de R^{8a} e R^{8b} é H e o outro é Me, Et, iPr ou tBu. Em uma outra modalidade mais particular, um de R^{8a} ou R^{8b} é H e o outro é Me, Et, iPr ou tBu, cada um deles é substituído com um OH, C₁₋₄ alcóxi ou fenila. Em ainda uma outra modalidade mais particular, um de R^{8a} ou R^{8b} é H e o outro é Me, Et, iPr ou tBu, cada um deles é substituído com um OH, -OCH₃ ou fenila. Em uma modalidade mais particular, R⁴ é -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂Fenila ou -NHCH₂CH₂-OCH₃.

[00106] Em uma outra modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula I ou II, em que R¹ é uma hetero-cicloalquila monocíclica de 4-7 membros compreendendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S. Em uma modalidade particular, R¹ é azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila ou dioxanila. Em uma modalidade mais particular, R¹ é azetidinila.

[00107] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula I ou II, em que R¹ é hetero-cicloalquila monocíclica de 4-7 membros compreendendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, substituídos com um ou mais C₁₋₄

alquila, $-C(=O)C_{1-4}$ alquila ou $-C(=O)OC_{1-4}$ alquila. Em uma outra modalidade, R^1 é azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila ou dioxanila, cada uma das quais é substituída com um ou mais C_{1-4} alquila, $-C(=O)C_{1-4}$ alquila ou $-C(=O)OC_{1-4}$ alquila independentemente selecionada. Em uma modalidade particular, R^1 é hetero-cicloalquila monocíclica de 4-7 membros compreendendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, substituído com um C_{1-4} alquila, $-C(=O)C_{1-4}$ alquila ou $-C(=O)OC_{1-4}$ alquila. Em uma outra modalidade particular, R^1 é azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila ou dioxanila, cada uma delas é substituída com uma C_{1-4} alquila, $-C(=O)C_{1-4}$ alquila ou $-C(=O)OC_{1-4}$ alquila. Em uma modalidade mais particular, R^1 é hetero-cicloalquila monocíclica de 4-7 membros compreendendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, substituída com um ou mais $-CH_3$, $-C(=O)CH_3$ ou $-C(=O)OC(CH_3)_3$ independentemente selecionado. Em uma outra modalidade mais particular, R^1 é azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila ou dioxanila, cada uma delas é substituída com um ou mais $-CH_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OCH_3$ ou $-C(=O)OC(CH_3)_3$ independentemente selecionado. Em ainda uma outra modalidade mais particular, R^1 é azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila ou dioxanila, cada uma das quais é substituída com um $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OCH_3$ ou $-C(=O)OC(CH_3)_3$.

[00108] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula I ou II em que R^1 é fenila.

[00109] Em uma outra modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula I ou II, em que R^1 é fenila substituída com um ou mais grupos R^5 independentemente selecionados. Em uma modalidade particular, R^1 é fenila substituída com um, dois ou três grupos R^5

independentemente selecionados. Em uma outra modalidade particular, R¹ é fenila substituída com um grupo R⁵.

[00110] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula I ou II, em que R¹ é heteroarila monocíclica de 5-6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S. Em uma modalidade particular, R¹ é imidazolila, pirazolila, tiazolila, oxazolila, piridinila, pirimidinila ou pirazinila.

[00111] Em uma outra modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula I ou II, em que R¹ é heteroarila monocíclica de 5-6 membros compreendendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S substituídos com um ou mais grupos R⁵ independentemente selecionados. Em uma outra modalidade, R¹ é imidazolila, pirazolila, tiazolila, oxazolila, piridinila, pirimidinila ou pirazinila, cada uma delas é substituída com um ou mais grupos R⁵ independentemente selecionados. Em uma modalidade particular, R¹ é uma heteroarila monocíclica de 5-6 membros compreendendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S substituídos com um, dois ou três grupos R⁵ independentemente selecionados. Em uma outra modalidade particular, R¹ é imidazolila, pirazolila, tiazolila, oxazolila, piridinila, pirimidinila ou pirazinila, cada uma das quais é substituída com um, dois ou três grupos R⁵ independentemente selecionados. Em uma modalidade mais particular, R¹ é heteroarila monocíclica de 5-6 membros compreendendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S substituídos com um grupo R⁵. Em uma outra modalidade mais particular, R¹ é imidazolila, pirazolila, tiazolila, oxazolila, piridinila, pirimidinila ou pirazinila, cada uma delas é substituída com um grupo R⁵.

[00112] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula I ou II, em que R⁵ é halo, OH ou CN. Em uma mo-

dalidade particular, R^5 é F, Cl, OH ou CN.

[00113] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula I ou II, em que R^5 é C_{1-4} alquila. Em uma modalidade particular, R^5 é Me, Et ou iPr.

[00114] Em uma outra modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula I ou II, em que R^5 é C_{1-4} alquila substituída com um ou mais halo, $-NR^{9a}R^{9b}$, $-C(=O)NR^{9c}R^{9d}$ independentemente selecionado, em que R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} ou R^{9d} é como anteriormente descrito. Em uma outra modalidade, R^5 é Me, ou Et, cada um dos quais é substituído com um ou mais halo $-NR^{9a}R^{9b}$, $-C(=O)NR^{9c}R^{9d}$ independentemente selecionado. Em uma modalidade particular, R^5 é C_{1-4} alquila substituída com um, dois ou três halo, $-NR^{9a}R^{9b}$ ou $-C(=O)NR^{9c}R^{9d}$ independentemente selecionado. Em uma outra modalidade particular, R^5 é Me, ou Et, cada um dos quais é substituído com um, dois ou três halo, $-NR^{9a}R^{9b}$ ou $-C(=O)NR^{9c}R^{9d}$ independentemente selecionado. Em uma modalidade mais particular, R^5 é C_{1-4} alquila substituída com um halo, $-NR^{9a}R^{9b}$ ou $-C(=O)NR^{9c}R^{9d}$. Em uma outra modalidade mais particular, R^5 é Me, ou Et, cada um dos quais é substituído com um halo, $-NR^{9a}R^{9b}$ ou $-C(=O)NR^{9c}R^{9d}$. Em uma modalidade, cada R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} ou R^{9d} é independentemente selecionado de H, Me e Et. Em uma modalidade mais particular, R^5 é $-CF_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHMe$, $-CH_2NMe_2$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2C(=O)NHMe$ ou $-CH_2C(=O)NMe_2$.

[00115] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula I ou II, em que R^5 é C_{1-4} alcóxi. Em uma modalidade particular, R^5 é $-OMe$, $-OEt$ ou $-OiPr$.

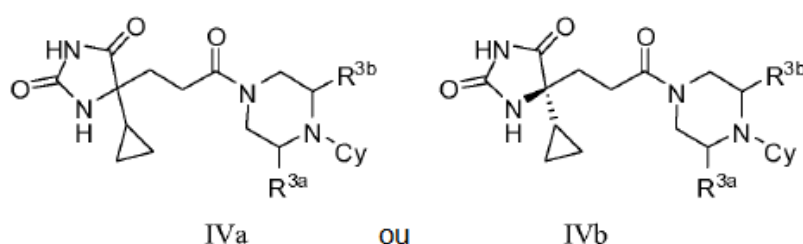
[00116] Em uma outra modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula I ou II, em que R^5 é C_{1-4} alcóxi substituído com um $-NR^{9e}R^{9f}$, em que R^{9e} e R^{9f} são como anteriormente descrito. Em uma outra modalidade, R^5 é $-OEt$, substituído com um $-NR^{9e}R^{9f}$. Em

[00124] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com qualquer uma da Fórmula I-IIIb, em que R^2 é C_{1-4} alquila substituída com um C_{1-4} alcóxi opcionalmente substituído com uma fenila. Em uma outra modalidade, R^2 é Me ou Et, cada um dos quais é substituído com um C_{1-4} alcóxi opcionalmente substituído com uma fenila. Em uma modalidade particular, R^2 é C_{1-4} alquila substituída com um -OMe, -OEt, cada um deles é opcionalmente substituído com uma fenila. Em uma outra modalidade particular, R^2 é Me, ou Et, cada um dos quais é substituído com um -OMe, OEt, cada um dos quais é opcionalmente substituído com uma fenila. Em uma modalidade mais particular, R^2 é $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ ou $-CH_2OCH_2$ Fenila.

[00125] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com qualquer uma das Fórmulas I-IIIb, em que R^2 é C_{1-4} alquila substituída com uma heteroarila monocíclica de 5-6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, opcionalmente substituída com uma ou mais C_{1-4} alquila independentemente selecionada. Em uma outra modalidade, R^2 é Me, ou Et, cada um dos quais é substituído com uma heteroarila monocíclica de 5-6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, opcionalmente substituída com uma ou mais C_{1-4} alquila independentemente selecionada. Em uma modalidade particular, R^2 é C_{1-4} alquila substituída com uma imidazolila, pirazolila, oxazolila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com uma ou mais C_{1-4} alquila independentemente selecionada. Em uma outra modalidade particular, R^2 é Me ou Et, cada um dos quais é substituído com uma imidazolila, pirazolila, oxazolila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com uma ou mais C_{1-4} alquila independentemente selecionada. Em uma modalidade mais particular, R^2 é C_{1-4} alquila substituída com uma imidazolila, pirazolila, oxazolila, cada

uma das quais é opcionalmente substituída com um ou mais independentemente selecionado de Me ou Et. Em uma outra modalidade particular, R^2 é Me, ou Et, cada um dos quais é substituído com uma imidazolila, pirazolila, oxazolila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um ou mais Me ou Et independentemente selecionado.

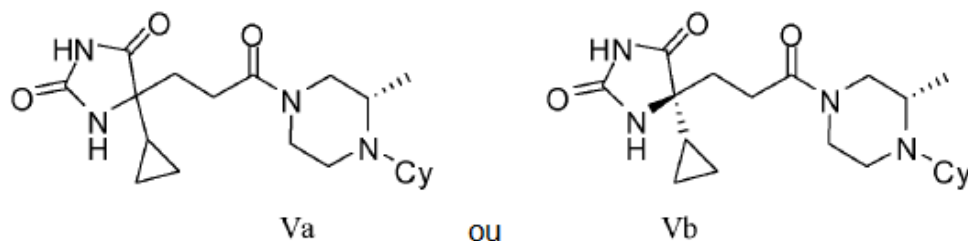
[00126] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula IVa ou IVb:



em que R^{3a} , R^{3b} , X e Cy são como acima descrito.

[00127] Em uma outra modalidade, um composto da invenção é de acordo com qualquer uma das Fórmulas I-IVb, em que R^{3a} e R^{3b} são ambos H. Em uma outra modalidade, um de R^{3a} e R^{3b} é H e o outro é C_{1-4} alquila. Em uma modalidade particular, um de R^{3a} e R^{3b} é H e o outro é Me ou Et. Em uma modalidade mais particular, um de R^{3a} e R^{3b} é H e o outro é Me ou Et. Em uma modalidade mais particular, um de R^{3a} e R^{3b} é H e o outro é Me. Em uma outra modalidade mais particular, R^{3a} e R^{3b} são ambos Me.

[00128] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula Va ou Vb:



em que Cy é como descrito acima.

[00129] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula Va ou Vb:

do com qualquer uma das Fórmulas I-Vb, onde Cy é uma arila monocíclica ou bicíclica fundida de 6-10 membros. Em uma modalidade particular, Cy é fenila ou naftila. Em uma modalidade mais particular, Cy é fenila.

[00130] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com qualquer uma das Fórmulas I-Vb, onde Cy é arila monocíclica ou bicíclica fundida de 6-10 membros substituída com um ou mais grupos R6 independentemente selecionados. Em uma outra modalidade, Cy é fenila, ou naftila, cada uma das quais é substituída com um ou mais grupos R6 independentemente selecionados. Em uma modalidade particular, Cy é arila monocíclica ou bicíclica fundida de 6-10 membros substituída com um, dois ou três grupos R6 independentemente selecionados. Em uma outra modalidade, Cy é fenila, ou naftila, cada uma das quais é substituída com um, dois ou três grupos R6 independentemente selecionados. Em uma modalidade mais particular, Cy é arila monocíclica ou bicíclica fundida de 6-10 membros substituída com um grupo R6. Em uma outra modalidade, Cy é fenila, ou naftila, cada uma das quais é substituída com um grupo R6.

[00131] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com qualquer uma das Fórmulas I-Vb, onde Cy é heteroarila monocíclica ou bicíclica fundida de 5-10 membros compreendendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S. Em uma modalidade particular, Cy é pirazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, piridinila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, indolila, indazolila, pirrolpiridinila ou benzofuranila. Em uma modalidade mais particular, Cy é piridinila.

[00132] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com qualquer uma das Fórmulas I-Vb, onde Cy é heteroarila monocíclica ou bicíclica fundida de 5-10 membros compreendendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S substituí-

da com um ou mais grupos R⁶ independentemente selecionados. Em uma outra modalidade, Cy é pirazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, piridinila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, indolila, indazolila, pirrolpiridinila ou benzofuranila, cada uma das quais é substituída com um ou mais grupos R⁶ independentemente selecionados. Em uma modalidade particular, Cy é heteroarila monocíclica ou bicíclica fundida de 5-10 membros compreendendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S substituída com um, dois ou três grupos R⁶ independentemente selecionados. Em uma outra modalidade, Cy é pirazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, piridinila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, indolila, indazolila, pirrolpiridinila ou benzofuranila, cada uma das quais é substituída com um, dois ou três grupos R⁶ independentemente selecionados. Em uma modalidade mais particular, Cy é heteroarila monocíclica de 5-10 membros compreendendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S substituído com um grupo R⁶. Em uma outra modalidade, Cy é pirazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, piridinila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, indolila, indazolila, pirrolpiridinila ou benzofuranila, cada uma das quais é substituída com um grupo R⁶.

[00133] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com qualquer uma das Fórmulas I-Vb, em que R⁶ é halo, -CN ou -NO₂. Em uma modalidade particular, R⁶ é F, Cl, -CN ou -NO₂.

[00134] Em uma modalidade, um composto da invenção está de acordo com qualquer uma das Fórmulas I-Vb, em que R⁶ é -CH₃.

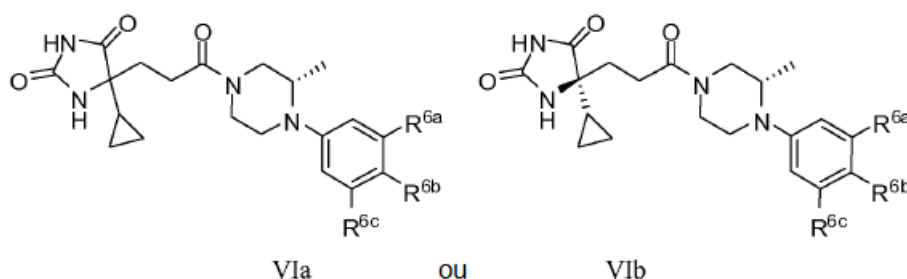
[00135] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com qualquer uma das Fórmulas I-Vb, em que R⁶ é heteroarila monocíclica ou bicíclica fundida de 5-10 membros compreendendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, opcionalmente substituída com um ou mais halo, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi independentemente selecionado. Em uma outra modalidade, R⁶

é pirazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, piridinila, pirazinila, piridazinila ou pirimidinila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um ou mais halo, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi independentemente selecionado. Em uma modalidade particular, R⁶ é heteroarila monocíclica ou bicíclica fundida de 5-10 membros compreendendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, opcionalmente substituída com um, dois ou três halo, C₁₋₄ alquila ou C₁₋₄ alcóxi independentemente selecionado. Em uma outra modalidade particular, R⁶ é pirazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, piridinila, pirazinila, piridazinila ou pirimidinila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um, dois ou três halo, C₁₋₄ alquila ou C₁₋₄ alcóxi independentemente selecionado. Em uma modalidade mais particular, R⁶ é heteroarila monocíclica ou bicíclica fundida de 5-10 membros compreendendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, opcionalmente substituída com um halo, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi. Em uma outra modalidade particular, R⁶ é pirazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, piridinila, pirazinila, piridazinila ou pirimidinila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um halo, C₁₋₄ alquila ou C₁₋₄ alcóxi. Em uma modalidade mais particular, R⁶ é heteroarila monocíclica ou bicíclica fundida de 5-10 membros compreendendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, opcionalmente substituída com um, dois ou três F, Cl, Me, Et, -OMe ou -OEt independentemente selecionados. Em uma outra modalidade mais particular, R⁶ é pirazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, piridinila, pirazinila, piridazinila ou pirimidinila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com um, dois ou três F, Cl, Me, Et, -OMe ou -OEt independentemente selecionado.

[00136] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com qualquer uma das Fórmulas I-Vb, em que R⁶ é -NR^{9g}R^{9h}, em que R^{9g} e R^{9h} são como anteriormente descrito. Em uma modalidade

particular, R^{9g} e R^{9h} são ambos H. Em uma outra modalidade particular, R^{9g} e R^{9h} são ambos C_{1-4} alquila. Em ainda uma outra modalidade particular, um d e R^{9g} e R^{9h} é H e o outro é C_{1-4} alquila. Em uma modalidade mais particular, R^6 é $-NH_2$, $-NHMe$ ou $-NMe_2$.

[00137] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula VIa ou VIb:



em que cada um d e R^{6a} , R^{6b} e R^{6c} é independentemente selecionado de H, halo, $-CN$ e $-CH_3$.

[00138] Em uma modalidade, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula VIa ou VIb, em que cada um de R^{6a} , R^{6b} e R^{6c} é independentemente selecionado de H, halo e $-CH_3$. Em uma modalidade mais particular, cada um de R^{6a} , R^{6b} e R^{6c} é independentemente selecionado de H, F, Cl e $-CH_3$.

[00139] Em uma outra modalidade particular, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula VIa ou VIb, em que R^{6b} é H e cada um de R^{6a} e R^{6c} é independentemente selecionado de H, halo e $-CH_3$. Em uma modalidade particular, R^{6b} é H e cada um de R^{6a} e R^{6c} é independentemente selecionado de H, F, Cl e $-CH_3$. Em uma modalidade mais particular, R^{6b} é H e cada um de R^{6a} e R^{6c} é independentemente selecionado de H, F e Cl.

[00140] Em uma outra modalidade particular, um composto da invenção é de acordo com a Fórmula VIa ou VIb, em que R^{6a} é H e cada um de R^{6b} e R^{6c} é independentemente selecionado de H, halo e $-CH_3$. Em uma modalidade particular, R^{6a} é H e cada um de R^{6b} e R^{6c} é independentemente selecionado de H, F, Cl e $-CH_3$. Em uma modalidade

mais particular, R^{6a} é H e cada um de R^{6b} e R^{6c} é independentemente selecionado de H, F e Cl.

[00141] Em uma modalidade, um composto da invenção é selecionado de:

Cpd 1 5-metil-5-[3-oxo-3-(4-fenilpiperazin-1-il)propil]imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 2 5-[3-[4-(4-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidina-2,4-diona,

Cpd 3 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidina-2,4-diona,

Cpd 4 5-[3-oxo-3-(4-fenilpiperazin-1-il)propil]-5-fenilimidazolidina-2,4-diona,

Cpd 5 5-[3-[4-(4-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenilimidazolidina-2,4-diona,

Cpd 6 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenilimidazolidina-2,4-diona,

Cpd 7 5-[3-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenilimidazolidina-2,4-diona,

Cpd 8 5-[3-[4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenilimidazolidina-2,4-diona,

Cpd 9 5-[3-[4-(2-naftil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenilimidazolidina-2,4-diona,

Cpd 10 5-[3-[4-(4-cloro-3-flúor-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenilimidazolidina-2,4-diona,

Cpd 11 5-[3-[4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidina-2,4-diona,

Cpd 12 5-metil-5-[3-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 13 5-[3-[4-(4-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenilimidazolidina-2,4-diona,

- Cpd 14 5-[3-[4-(6-isoquinolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 15 5-[3-oxo-3-[4-(2-quinolil)piperazin-1-il]propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 16 5-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 17 5-[3-[4-(4-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 18 5-[3-[4-(3-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 19 5-[3-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 20 5-[3-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 21 5-[3-[4-(3-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 22 5-[3-[4-(2,6-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 23 5-[3-[4-(3-metil-4-nitro-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 24 5-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 25 5-[3-[4-(benzofuran-5-il)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 26 5-[3-[4-(1,3-benzotiazol-5-il)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 27 (5S)-5-[3-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 28 5-[3-[4-(4-bromofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 29 2-[4-[3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propanoil]piperazin-1-il]benzonitrila,

Cpd 30 5-[3-[4-(2-fluorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 31 5-[3-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 32 5-isopropil-5-[3-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 33 5-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-isopropil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 34 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 35 5-ciclopropil-5-[3-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 36 5-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil- imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 37 5-[3-[4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 38 5-[3-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 39 5-[3-[4-(2,5-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 40 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona^

Cpd 41 5-[3-[4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 42 5-metil-5-[3-oxo-3-[4-(2-piridil)piperazin-1-il]propil]imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 43 5-metil-5-[3-oxo-3-[4-(3-piridil)piperazin-1-il]propil]imidazolidina-2,4-diona,

- Cpd 44 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-dimetilaminoetil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 45 5-[3-oxo-3-[4-(3-piridil)piperazin-1-il]propil]-5-fenilimidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 46 5-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 47 5-[3-[4-(3-fluorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 48 5-[3-[4-(3-bromofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 49 5-[3-[4-(4-cloro-3-flúor-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 50 5-[3-[4-[2-(dimetilamino)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 51 5-[3-[4-(5-flúor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 52 5-[3-[4-(3-cloro-4-flúor-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 53 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-isopropilimidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 54 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-isopropilimidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 55 5-ciclopropil-5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 56 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 57 5-ciclopropil-5-[3-[4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 58 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-dimetilaminoetil)imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 59 5-metil-5-[3-oxo-3-(4-tiazol-2-ilpiperazin-1-il)propil]imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 60 5-[3-[4-(3-flúor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 61 5-[3-[4-(4-flúor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 62 5-[3-(3-metil-4-fenil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 63 5-metil-5-[3-(3-metil-4-fenil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 64 5-[3-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 65 5-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 66 5-[3-[4-(4-fluorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 67 5-[3-[4-(3,4-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 68 5-[3-oxo-3-(4-fenilpiperazin-1-il)propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 69 5-[3-[4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 70 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclobutil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 71 5-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclobutil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 72 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclo-hexil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 73 5-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclo-hexil-imidazolidina-2,4-diona,

- Cpd 74 5-(4-clorofenil)-5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 75 5-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(4-clorofenil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 76 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(p-tolil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 77 5-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(p-tolil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 78 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(4-metoxifenil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 79 5-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(4-metoxifenil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 80 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-[4-(2-dimetilaminoetilóxi)fenil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 81 5-[4-(2-dimetilaminoetilóxi)fenil]-5-[3-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 82 5-[4-(dimetilaminometil)fenil]-5-[3-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 83 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-[4-(dimetilaminometil)fenil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 84 5-[3-[4-(5-flúor-3-piridil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 85 5-[3-[4-(5-cloro-3-piridil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 86 5-[3-[4-(5-bromo-3-piridil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 87 5-[3-[4-(2,5-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 88 5-[3-[4-(2,5-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,

- Cpd 89 5-ciclopropil-5-[3-[4-(2,5-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 90 5-[3-[4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 91 5-[3-[4-(3-cloro-4-flúor-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 92 5-[3-[4-(5-flúor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 93 5-[3-[4-(4-cloro-5-flúor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 94 5-[3-[4-(4,5-difluor-2-metil-fenil)piperarizin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 95 5-[3-[4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 96 5-[3-[4-(3-cloro-4-flúor-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 97 5-[3-[4-(3-flúor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 98 5-[3-[4-(3-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazoloidina-2,4-diona,
- Cpd 99 5-ciclopropil-5-[3-[4-(3-flúor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 100 5-[3-[4-(3-flúor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 101 5-[3-[4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4 diona,
- Cpd 102 5-[3-[4-(3-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 103 5-[3-[4-(3-fluorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,

- Cpd 104 5-[3-[4-(5-flúor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 105 5-[3-(3-metil-4-fenil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 106 5-ciclopropil-5-[3-(3-metil-4-fenil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 107 5-terc-butil-5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 108 5-terc-butil-5-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 109 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopentil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 110 5-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopentil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 111 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 112 5-[3-[4-(3-fluorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 113 5-ciclopropil-5-[3-[4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 114 5-[3-[4-(3-cloro-4-flúor-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 115 5-ciclopropil-5-[3-[4-(3-fluorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 116 5-ciclopropil-5-[3-[4-(5-flúor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 117 5-[3-[4-(3-cloro-5-flúor-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 118 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(dimetilaminometil)imidazolidina-2,4-diona,

- Cpd 119 5-(dimetilaminometil)-5-[3-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 120 5-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(dimetilaminometil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 121 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 122 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-etil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 123 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-metoxifenil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 124 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(4-metilsulfonilfenil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 125 4-[4-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]benzonitrila,
- Cpd 126 5-[3-[4-(4-clorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 127 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 128 5-ciclopropil-5-[3-[(3R)-3-metil-4-fenil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 129 5-ciclopropil-5-[3-[4-(5-flúor-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 130 5-ciclopropil-5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 131 5-[3-[(3R)-3-metil-4-fenil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 132 5-(5-cloro-2-metóxi-fenil)-5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 133 5-(5-cloro-2-metóxi-fenil)-5-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

- Cpd 134 5-[3-[(3R)-3-metil-4-fenil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 135 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-fenil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 136 5-[3-[(3S)-3-metil-4-fenil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 137 5-[3-[(3S)-3-metil-4-fenil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 138 5-ciclopropil-5-[3-oxo-3-(4-fenilpiperazin-1-il)propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 139 5-[3-[4-(3,5-dicloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 140 5-[3-[4-(3,5-difluorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 141 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(m-tolil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 142 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 143 5-[3-[(3S)-4-(4-clorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 144 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 145 5-[3-[(3S)-4-(5-flúor-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 146 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-metoxifenil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 147 5-[3-[(3S)-4-(4-clorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 148 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(5-flúor-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

- Cpd 149 5-ciclopropil-5-[3-[4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 150 5-[3-[4-(3-clorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 151 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 152 5-[3-[(3S)-4-(3-clorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 153 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-oxoindolin-5-il)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 154 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-[[2-metoxietil(metil)amino]metil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 155 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(morfolinometil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 156 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 157 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 158 5-[3-[(3S)-4-(3-clorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 159 (5R)-5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 160 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 161 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 162 5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 163 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 164 5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 165 5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 166 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 167 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 168 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 169 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-5-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 170 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-5-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 171 5-(aminometil)-5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 172 5-ciclopropil-5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 173 (5S)-5-ciclopropil-5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 174 5-ciclopropil-5-[3-[4-(5-flúor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 175 5-[3-[4-(5-flúor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 176 5-[3-[4-(3-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 177 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,5-dicloro-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 178 5-[3-[(3S)-4-(3,5-dicloro-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

- Cpd 179 5-[3-[4-(3-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 180 5-(aminometil)-5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 181 5-[(benzilamino)metil]-5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 182 acetato de metil 2-[4-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ila],
- Cpd 183 ácido 2-[4-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il] acético,
- Cpd 184 5-[(benzilamino)metil]-5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 185 5-ciclopropil-5-[3-[4-[2-(metilamino)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 186 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 187 2-[4-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-N-(2-metoxietil)acetamida,
- Cpd 188 acetato de terc-butil 2-[4-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ila],
- Cpd 189 2-[4-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-N-(2-hidroxietil)acetamida,
- Cpd 190 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 191 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 192 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 193 5-[3-[(3S)-4-(4-clorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,

- Cpd 194 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-5-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 195 3-[4-[3-(4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propanoil]piperazin-1-il]benzonitrila,
- Cpd 196 5-(azetidin-3-il)-5-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 197 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-metilsulfaniletil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 198 4-[[4-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butila,
- Cpd 199 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-tetra-hidropiran-4-il-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 200 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 201 5-ciclopropil-5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-hidróxi-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 202 5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-5-flúor-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 203 (5S)-5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 204 (5S)-5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 205 (5S)-5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 206 5-ciclopropil-5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metóxi-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 207 (5S)-5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 208 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(4-piperidilmetil)imidazolidina-2,4-diona,

- Cpd 209 5-ciclopropil-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 210 5-(2-aminoetil)-5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 211 5-[3-[4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 212 (5S)-5-ciclopropil-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 213 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 214 5-[3-[(3S)-4-(3-clorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 215 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 216 5-[3-[(3S)-4-(5-flúor-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 217 5-metil-5-[2-metil-3-[(3S)-3-metil-4-fenil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 218 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-metilsulfoniletil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 219 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 220 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-(hidroximetil)-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 221 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-metoxietoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 222 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 223 N-[[4-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-irnidazolidin-4-il]metil] acetamida,

- Cpd 224 5-[3-[4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 225 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 226 5-[3-[(S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 227 5-[3-[(3S)-4-(3,5-dicloro-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 228 5-[3-[(3S)-4-(5-flúor-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 229 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 230 5-[3-[4-(5-flúor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 231 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 232 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 233 5-[3-[(3S)-4-(3-clorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 234 3-[4-[3-[4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il] azetidina-1-carboxilato de terc-butila,
- Cpd 235 N-[2-[4-[3-[4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]etil]carbamato de terc-butila,
- Cpd 236 5-[2-[4-(3,5-diclorofenil)piperazina-1-carbonil]butil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona
- Cpd 237 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 238 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)metil]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 239 3-[4-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butila,

Cpd 240 5-(azetidin-3-il)-5-[3-[4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 241 5-(2-aminoetil)-5-[3-[4-(3,4-difluorplienil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 242 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-morfolinometil]imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 243 5-[3-[(3R,5S)-4-(3,5-diclorofenil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 244 5-[3-[(3R,5S)-4-(3,5-diclorofenil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 245 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 246 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(morfolinometil)imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 247 5-(azetidin-3-il)-5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 248 5-(1-acetilazetidin-3-il)-5-[3-[4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 249 5-(1-acetilazetidin-3-il)-5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazinil-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 250 5-[3-[4-(4,5-dicloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 251 5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 252 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-[(3,3-difluorpirrolidin-1-il)metil]imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 253 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-

metil-3-oxo-propil]-5-[(3,3-difluorpirrolidin-1-il)metil]imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 254 4-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-[(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)metil]-4-oxo-butanonitrila,

Cpd 255 (5S)-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 256 5-[3-[(3S)-4-(6-cloropirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 257 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(4,6-dicloro-2-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 258 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(2,6-dicloro-4-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 259 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(3-piridil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 260 5-[3-[(3S)-4-(5-cloro-3-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 261 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(5-flúor-3-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 262 5-[3-[(3S)-4-(4,5-dicloro-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 263 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 264 5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 265 (5R)-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3-cloro-4-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 266 5-etil-5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 267 5-[3-[4-(4-cloro-2-flúor-5-metil-plienil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

- Cpd 268 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-(hidroximetil)-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 269 5-[3-[(3S)-4-(3-clorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 270 5-[3-[(3S)-4-(3-bromofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 271 5-[3-[(3S,5S)-4-(3,5-diclorofenil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 272 5-[3-[(3S,5S)-4-(3,5-diclorofenil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 273 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-[3-(3-piridil)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 274 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(1H-indol-5-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 275 5-metil-5-[2-metil-3-[(3S)-3-metil-4-(3-piridil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 276 5-[3-[(3S)-4-(5-cloro-3-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 277 5-[3-[(3S)-4-(5-flúor-3-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 278 5-ciclopropil-5-[3-oxo-3-[4-(4-piridil)piperazin-1-il]propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 279 5-[3-[4-(4-cloro-3,5-diflúor-plienil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 280 5-[3-[(3S)-4-(benzofuran-7-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 281 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-[3-(4-piridil)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 282 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-[3-(1H-pirazol-4-il)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

- Cpd 283 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-[3-(1-metilpirazol-4-il)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 284 5-[3-[(3S)-4-(4-cloropirimidin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 285 5-[3-[(3S)-4-(6-cloropiridazin-3-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 286 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-pirazin-2-il-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 287 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 288 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(4-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 289 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(3-quinolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 290 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(1-metilindol-5-il)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 291 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(1-metilindol-6-il)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 292 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-(metoximetil)-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 293 5-[3-[4-(3-cloro-5-flúor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 294 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metóxi-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 295 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-5-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metóxi-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 296 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(1H-indazol-5-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 297 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(1-metilindazol-5-il)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

- Cpd 298 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(4-flúor-3-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 299 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3-flúor-4-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 300 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(4-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 301 5-[3-[(3S)-4-(2-cloropirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 302 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-piridazin-3-il-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 303 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(5-metil-3-piridil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 304 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-pirimidin-5-il-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 305 5-[3-[(3S)-4-(1,3-benzotiazol-6-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 306 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 307 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-5-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 308 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 309 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 310 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 311 5-[3-[(3S)-4-(3-clorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 312 5-[3-[(3S)-4-(4-clorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,

- Cpd 313 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(5-flúor-3-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 314 5-[3-[(3S)-4-(5-cloro-3-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 315 5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 316 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 317 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-5-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 318 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 319 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 320 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 321 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[3-(2-metóxi-4-piridil)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 322 5-[3-[(3S)-4-[3-(5-cloro-3-piridil)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 323 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-[3-(2-metil-3-piridil)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 324 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-[3-(6-metil-3-piridil)plienil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 325 5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-2-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 326 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-5-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-pirazin-2-il-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 327 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-pirazin-2-il-imidazolidina-2,4-diona,

- Cpd 328 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(1-metilindol-4-il)]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 329 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-[3-(2-metil-4-piridil)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 330 5-[(2S)-4-[3-(4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propanoil]-2-metil-piperazin-1-il]piridina-3-carbonitrila,
- Cpd 331 (S)-5-((S)-3-((S)-4-(3-cloro-4-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 332 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-pirimidin-5-il-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 333 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(1-metilindazol-4-il)]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 334 3-[(2S)-4-[3-(4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propanoil]-2-metil-piperazin-1-il]-5-flúor-benzonitrila,
- Cpd 335 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-[6-(trifluormetil)-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 336 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metóxi-2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 337 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(1-metilpirrolo [3,2-b]piridin-6-il)]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 338 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[3-flúor-5-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 339 5-ciclopropil-5-[(2S)-2-metil-3-[(3S)-3-metil-4-[3-(1H-pirazol-4-il)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 340 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[4-flúor-3-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 341 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(1-metilindazol-6-il)]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 342 5-ciclopropil-5-[2-metil-3-[(3S)-3-metil-4-(5-metil-3-piridil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

- Cpd 343 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(4-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 344 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 345 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 346 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-5-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 347 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 348 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 349 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-pirazin-2-il-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 350 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-pirazin-2-il-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 351 5-ciclopropil-5-[2-metil-3-[(3S)-3-metil-4-(3-piridil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 352 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 353 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 354 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-metil-1H-imidazol-4-il)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 355 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-[3-(3-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 356 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metóxi-3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 357 (5S)-5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[3-flúor-5-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

- Cpd 358 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-[3-(1H-pirazol-3-il)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 359 5-[(2S)-3-[4-(5-cloro-3-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-etil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 360 5-etil-5-[3-[(3S)-4-(5-flúor-3-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 361 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(1-metilimidazol-4-il)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 362 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-oxazol-4-il-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 363 5-[3-[(3S)-4-(5-cloro-3-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 364 5-[3-[(3S)-4-(5-flúor-3-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 365 5-[3-[(3S)-4-(4-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 366 5-[3-[(3S)-4-(4-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 367 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-metil-4-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 368 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-[3-(2-metilpirazol-3-il)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 369 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 370 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[3-(1-isopropilpirazol-4-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 371 5-metil-5-[(2-metil-3-[(3S)-3-metil-4-[3-(1H-pirazol-4-il)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 372 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(3-pirazin-2-ilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

- Cpd 373 5-[3-[(3S)-4-(6-cloropiridazin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 374 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(1 -metilpirazol-3-il)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 375 5-[3-[(3S)-4-[3-flúor-5-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 376 5-[3-[(3S)-4-[3-flúor-5-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 377 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(3-pirimidin-5-ilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 378 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[4-flúor-3-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 379 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[3-flúor-5-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 380 5-(metoximetil)-5-[2-metil-3-[(3S)-3-metil-4-[3-(1H-pirazol-4-il)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 381 5-[3-[(3S)-4-[3-(6-cloropiridazin-3-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 382 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-pirimidin-2-il-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 383 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-5-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 384 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 385 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 386 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 387 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(5-metilisoxazol-3-il)imidazolidina-2,4-diona,

- Cpd 388 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-5-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-oxazol-4-il-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 389 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-5-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(1-metilimidazol-4-il)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 390 (5R)-5-[3-[4-(4-cloro-3-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 391 (5R)-5-[3-[(3S)-4-[4-cloro-3-(dimetilamino)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 392 (5R)-5-[3-[(3S)-4-[4-cloro-3-(metilamino)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 393 (5R)-5-metil-5-[3-[4-(m-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 394 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(1-metilpirazol-3-il)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 395 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-metililoxazol-4-il)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 396 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2,5-dimetiloxazol-4-il)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 397 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(1-metilpirazol-4-il)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 398 (5R)-5-[3-[(3S)-4-(2,5-dimetilfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 399 5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(1-metilazetidin-3-il)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 400 (5R)-5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 401 (5R)-5-[3-[4-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 402 2-[4-[3-[4-(4-cloro-3-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil] - 2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-N-(2-hidroxietil)acetamida,

Cpd 403 (5S)-5-ciclopropil-5-[3-[(3R)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 404 5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3,5-difluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 405 5-{3-[(S)-4-(3-Cloro-4-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil}-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, e

Cpd 406 5-{3-[(S)-4-(3-Cloro-4-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil}-5-metoximetil-imidazolidina-2,4-diona.

[0142] Em uma outra modalidade, um composto da invenção é selecionado de:

Cpd 407 5-(3-(4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il)-3-oxopropil)-5-(piridin-2-il)imidazolidina-diona,

Cpd 408 5-ciclopropil-5-(3-((S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 409 5-ciclopropil-5-(3-(4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 410 5-(3-(4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona,

Cpd 411 5-(3-((S)-4-(3-cloro-4-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-ciclopropilimidazolidina-2,4-diona,

Cpd 412 5-(3-((S)-4-(4-clorofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-ciclopropilimidazolidina-2,4-diona,

Cpd 413 5-(3-((S)-4-(3-cloro-5-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-ciclopropilimidazolidina-2,4-diona,

Cpd 414 (R)-5-(3-((S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona,

Cpd 415 5-(benziloximetil)-5-(3-(4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 416 5-ciclopropil-5-(3-((S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)imidazolidina-2,4-diona,

- Cpd 417 5-(3-(4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(hidroximetil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 418 5-(3-((S)-4-(3-cloro-5-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 419 (R)-5-((S)-3-((S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 420 5-(3-((S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 421 5-(3-((S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 422 5-(3-((S)-4-(3-cloro-4-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 423 5-(3-((S)-4-(3,5-dicloro-2-metilfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 424 5-(2-(benziloximetil)-3-(4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il)-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 425 5-(3-(4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il)-2-(hidroximetil)-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 426 5-(3-((S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-((2-metoxietóxi)metil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 427 5-(3-(4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 428 5-(3-(4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 429 5-(3-((S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 430 5-(3-((S)-4-(3,5-dicloro-2-metilfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 431 5-(3-((S)-4-(3-cloro-5-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,

- Cpd 432 5-(3-((S)-4-(3-cloro-4-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 433 5-(3-(4-(3-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 434 5-(3-(4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(piridin-2-il)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 435 5-(2-(4-(3,5-diclorofenil)piperazina-1-carbonil)butil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 436 5-(3-(4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il)-2-(metoximetil)-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 437 5-(3-((S)-4-(3-cloro-4-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(piridin-2-il)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 438 5-(2-(4-(3,5-diclorofenil)piperazina-1-carbonil)-3-metilbutil)-5-metilimidazolidina-diona,
- Cpd 439 5-(3-(4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il)-2-metóxi-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 440 5-(3-(4-(4,5-dicloro-2-metilfenil)piperazin-1-il)-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 441 5-(3-((S)-4-(3-cloro-4-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 442 5-(3-((S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(piridin-2-il)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 443 5-(3-((S)-4-(3-cloro-4-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-(hidroximetil)-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 444 5-(3-((S)-4-(3-cloro-4-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-etilimidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 445 5-(3-((S)-4-(3-cloro-5-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-etilimidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 446 5-(3-((S)-4-(3-clorofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(piridin-2-il)imidazolidina-2,4-diona,

- Cpd 447 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 448 5-(3-(4-(4-cloro-3,5-difluorfenil)piperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 449 5-(3-((S)-4-(3-cloro-4-fluorfenil)-3-metilpiperazin -il)-2-(metoximetil)-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 450 5-(3-((S)-4-(3-cloro-4-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metilóxi-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 451 5-(3-((S)-4-(3-cloro-5-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-(metoximetil)-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 452 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 453 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 454 5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 455 (S)-5-[(S)-3-[(S)-4-(3-Cloro-4-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metoximetil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 456 5-ciclopropil-5-(3-((S)-4-(4-flúor-3-metilfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 457 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 458 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 459 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 460 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-pirazin-2-il-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 461 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-pirazin-2-il-imidazolidina-2,4-diona,

- Cpd 462 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-pirimidin-2-il-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 463 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-5-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-pirimidin-2-il-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 464 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-3-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 465 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-oxazol-4-il-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 466 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(1-metilimidazol-4-il)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 467 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-flúor-plienil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(1-metilimidazol-4-il)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 468 (5R)-5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3-isopropil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 469 (5R)-5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 470 (5R)-5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 471 ácido 2-[4-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3-etil-plienil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il] acético,
- Cpd 472 (5R)-5-[3-[(3S)-4-[4-cloro-3-(trifluormetil)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 473 5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3-etil-plienil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 474 (5R)-5-[3-[(3S)-4-[4-cloro-3-(difluormetil)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
- Cpd 475 3-[4-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3-etil-plienil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]propanoato de terc-butila,
- Cpd 476 (5R)-5-[3-[(3S)-4-[4-cloro-3-(fluormetil)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 477 ácido 3-[4-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3-etil-píenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]propanoico,

Cpd 478 5-{3-[(S)-4-(4-Cloro-3-trifluormetil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil}-5-metoximetil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 479 5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3,5-difluór-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 480 5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3,5-difluór-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona, e

Cpd 481 5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3-etil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona.

[00142] Em uma modalidade, um composto da invenção não é uma variante isotópica.

[00143] Em um aspecto, um composto da invenção de acordo com qualquer uma das modalidades descritas aqui está presente como uma base livre.

[00144] Em um aspecto, um composto da invenção de acordo com qualquer uma das modalidades descritas aqui é um sal farmaceuticamente aceitável.

[00145] Em um aspecto, um composto da invenção de acordo com qualquer uma das modalidades descritas aqui é um solvato do composto.

[00146] Em um aspecto, um composto da invenção de acordo com qualquer uma das modalidades descritas aqui é um solvato de um sal farmaceuticamente aceitável de um composto.

[00147] Embora grupos especificados para cada modalidade tenham geralmente sido listados acima separadamente, um composto da invenção inclui um onde várias ou cada modalidade na Fórmula acima, bem como outras fórmulas presentes aqui, é/são selecionadas de um ou mais de membros ou grupos particulares designados respectivamente, para cada variável. Desta maneira, a presente invenção

pretende incluir todas as combinações de tais modalidades dentro de seu escopo.

[00148] Embora grupos especificados para cada modalidade tenham sido geralmente listados acima separadamente, um composto da invenção pode ser um para o qual uma ou mais variáveis (por exemplo, grupos R) são selecionadas de uma ou mais modalidades de acordo com qualquer uma das Fórmulas listadas acima. Desta maneira, a presente invenção pretende incluir todas as combinações de variáveis de qualquer uma das modalidades reveladas dentro de seu escopo.

[00149] Alternativamente, a exclusão de uma ou mais das variáveis especificadas de um grupo ou uma modalidade, ou suas combinações, é também compreendida pela presente invenção.

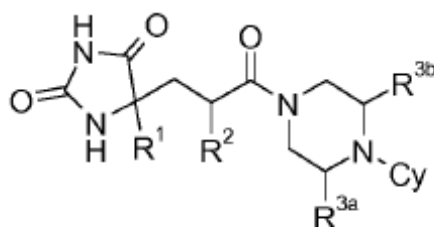
[00150] Em certos aspectos, a presente invenção provê profármacos e derivados dos compostos de acordo com as fórmulas acima. Profármacos são derivados dos compostos da invenção, os quais têm grupos metabolicamente cliváveis e se tornam através de solvólise ou sob condições fisiológicas os compostos da invenção, que são farmacologicamente ativos *in vivo*. Tais exemplos incluem, mas não estão limitados a, derivados de éster de colina e similar, ésteres de N-alquil morfina e similar.

[00151] Outros derivados dos compostos da presente invenção têm atividade em ambas as suas formas ácida e derivada de ácido, mas a forma sensível a ácido frequentemente oferece vantagens de solubilidade, compatibilidade com tecido ou liberação retardada no organismo do mamífero (Bundgaard, 1985). Profármacos incluem derivados de ácido bem conhecidos dos praticantes na técnica, tais como, por exemplo, ésteres preparados através de reação do ácido de origem com um álcool adequado, ou amidas preparadas através da reação do composto ácido de origem com uma amina substituída ou não substi-

tuída ou anidridos ácidos ou anidridos mistos. Ésteres, amidas e anidridos alifáticos ou aromáticos derivados de grupos ácidos pendentes nos compostos da presente invenção são profármacos preferidos. Em alguns casos, é desejável preparar profármacos de tipo de éster duplo tais como ésteres de (acilóxi)alquila ou ((alcoxicarbonil)óxi)alquilésteres. Particularmente úteis são os ésteres de C₁ - C₈ alquila, C₂₋₈ alquenila, arila, C₇₋₁₂ arila substituída e ésteres de C₇₋₁₂ arilalquila dos compostos da invenção.

CLÁUSULAS

[00152] 1. Um composto de acordo com a Fórmula I:



I

em que

R¹ é:

- H,
- C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída com um ou mais grupos R⁴ independentemente selecionados,
- C₃₋₇ cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com um ou mais grupos R⁴ independentemente selecionados,
- hetero-cicloalquila monocíclica de 4-7 membros compreendendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, opcionalmente substituída com um ou mais C₁₋₄ alquila, -C(=O)C₁₋₄alquila ou -C(=O)OC₁₋₄alquila independentemente selecionada,
- fenila opcionalmente substituída com um ou mais grupos R⁵ independentemente selecionados,
- fenila fundida a uma hetero-cicloalquila monocíclica de 5

-6 membros compreendendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, hetero-cicloalquila que é opcionalmente substituída com um ou mais =O, ou

— heteroarila monocíclica de 5-6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, opcionalmente substituída com um ou mais grupos R^5 independentemente selecionados;

R^2 é independentemente selecionado de:

- H,
- OH,
- C_{1-4} alcóxi, e
- C_{1-4} alquila opcionalmente substituída com um
 - OH,
 - CN,
 - C_{1-4} alcóxi opcionalmente substituído com uma fenila, ou
 - heteroarila monocíclica de 5-6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, opcionalmente substituída com uma ou mais C_{1-4} alquila independentemente selecionada;

cada R^{3a} e R^{3b} é independentemente selecionado de:

- H e
- C_{1-4} alquila;

Cy é

— arila monocíclica ou bicíclica fundida de 6-10 membros opcionalmente substituída com um ou mais grupos R^6 independentemente selecionados,

— heteroarila monocíclica ou bicíclica fundida de 5-10 membros compreendendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, opcionalmente substituída com um ou mais grupos R^6 independentemente selecionados;

R⁴ é

- halo,
- OH,
- CN,
- C₁₋₄ alquila,
- C₁₋₄ alcóxi opcionalmente substituído com um C₁₋₄ alcóxi ou fenila,
- C₁₋₄ tioalcóxi,
- hetero-cicloalquila monocíclica de 4-7 membros compreendendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de N, S e O, opcionalmente substituída com um ou mais halo ou — C(=O)OC₁₋₄ alquila,
- fenila,
- S(=O)₂C₁₋₄alquila,
- C(=O)OR^{7a},
- C(=O)NR^{7b}R^{7c},
- NHC(=O)OR^{7d},
- NHC(=O)R^{7e} ou
- NR^{8a}R^{8b};

cada R⁵ é

- halo,
- OH,
- CN,
- C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, -NR^{9a}R^{9b} ou —C(=O)NR^{9c}R^{9d} independentemente selecionado,
- C₁₋₄ alcóxi opcionalmente substituído com um —NR^{9e}R^{9f} ou
- S(=O)₂C₁₋₄alquila;

cada R⁶ é

- halo,
- CN,

— NO₂,

— CH₃,

— heteroarila monocíclica ou bicíclica fundida de 5-10 membros compreendendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, opcionalmente substituída com um ou mais halo, C₁₋₄ alquila ou C₁₋₄ alcóxi independentemente selecionado ou

— NR^{9g}R^{9h};

cada R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} ou R^{7e} é

— H ou

— C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída com um OH, C₁₋₄ alcóxi;

cada R^{8a} ou R^{8b} é independentemente selecionado de

— H e

— C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída com um ou mais OH, C₁₋₄ alcóxi ou fenila;

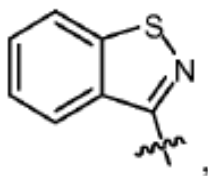
cada R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e}, R^{9f}, R^{9g} e R^{9h} é independentemente selecionado de H e C₁₋₄ alquila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato ou um sal farmaceuticamente aceitável de um solvato do mesmo;

contanto que:

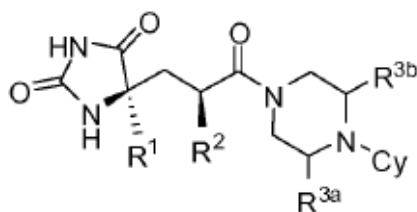
— R¹ e R² não sejam simultaneamente H e

— quando R¹ for Me, X for N, então Cy não seja



ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato ou o sal do solvato do mesmo.

2. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a modalidade 1, onde o composto é de acordo com a Fórmula II:



II

3. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a modalidade 1 ou 2, onde R^1 é H.

4. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a modalidade 1 ou 2, onde R^1 é C_{1-4} alquila.

5. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a modalidade 1 ou 2, onde R^1 é Me, Et, Pr, iPr ou tBu.

6. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a modalidade 1 ou 2, em que R^1 é C_{1-4} alquila substituída com um ou mais grupos R^4 independentemente selecionados.

7. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a modalidade 1 ou 2, onde R^1 é Me, Et, Pr, iPr ou tBu substituído com um ou mais grupos R^4 independentemente selecionados.

8. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a modalidade 1 ou 2, onde R^1 é C_{1-4} alquila substituída com um grupo R^4 .

9. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a modalidade 1 ou 2, onde R^1 é Me, Et, Pr, iPr ou tBu substituído com um grupo R^4 .

10. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a modalidade 1 ou 2, onde R^1 é C_{3-7} cicloalquila monocíclica.

11. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo, de acordo com a modalidade 1 ou 2, onde R¹ é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila.

12. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a modalidade 1 ou 2, onde R¹ é ciclopropila.

13. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 6-9, onde R⁴ é selecionado de F, Cl, OH e CN.

14. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 6-9, onde R⁴ é C₁₋₄ alcóxi.

15. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 6-9, onde R⁴ é OMe, OEt ou OiPr.

16. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 6-9, onde R⁴ é C₁₋₄ alcóxi substituído com um C₁₋₄ alcóxi ou fenila.

17. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 6-9, onde R⁴ é OMe, OEt ou OiPr, cada um dos quais é substituído com um C₁₋₄ alcóxi ou fenila.

18. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 6-9, onde R⁴ é OMe, OEt ou OiPr, cada um dos quais é substituído com um OMe, OEt ou fenila.

19. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 6-9, onde R⁴ é C₁₋₄ tioalcóxi.

20. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 6-9, onde R⁴ é -SMe.

21. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 6-9, onde R^4 é hetero-cicloalquila monocíclica de 4-7 membros compreendendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de N, S e O.

22. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 6-9, onde R^4 é azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila ou dioxanila.

23. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 6-9, onde R^4 hetero-cicloalquila monocíclica de 4-7 membros compreendendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de N, S e O, substituída com um ou mais halo ou $-C(=O)OC_{1-4}$ alquila.

24. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 6-9, onde R^4 é azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila ou dioxanila, cada uma das quais é substituída com um ou mais halo ou $-C(=O)OC_{1-4}$ alquila.

25. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 6-9, onde R^4 é fenila.

26. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 6-9, onde R^4 é $-S(=O)_2C_{1-4}$ alquila.

27. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 6-9, onde R^4 é $-S(=O)_2Me$ ou $-S(=O)_2Et$.

28. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 6-9, onde R^4 é $-C(=O)OR^{7a}$.

29. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 28, onde R^{7a} é H.

30. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 28, onde R^{7a} é C_{1-4} alquila.

31. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 28, onde R^{7a} é Me, Et, iPr ou tBu.

32. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 28, onde R^{7a} é C_{1-4} alquila substituída com um OH ou C_{1-4} alcóxi.

33. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 28, onde R^{7a} é Me, Et, iPr ou tBu, cada um dos quais é substituído com um OH ou C_{1-4} alcóxi.

34. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 6-9, onde R^4 é $-C(=O)NR^{7b}R^{7c}$.

35. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 34, onde cada R^{7b} ou R^{7c} é independentemente selecionado de H, Me e Et.

36. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 6-9, onde R^4 é $-NHC(=O)OR^{7d}$.

37. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 36, onde R^{7d} é selecionado de H, Me, Et, iPr e tBu.

38. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 6-9, onde R^4 é $-NHC(=O)R^{7e}$.

39. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 38, onde R^{7e} é selecionado de H, Me, Et, iPr e tBu.

40. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 6-9, onde R^4 é $-NR^{8a}R^{8b}$.

41. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 40, onde cada R^{8a} ou R^{8b} é independentemente selecionado de H, Me, Et, iPr e tBu.

42. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a modalidade 1 ou 2, onde R^1 é heterocicloalquila monocíclica de 4-7 membros compreendendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S.

43. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a modalidade 1 ou 2, onde R^1 é azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila ou dioxanila.

44. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a modalidade 1 ou 2, onde R^1 é heterocicloalquila monocíclica de 4-7 membros compreendendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, substituída com um ou mais C_{1-4} alquila, $-C(=O)C_{1-4}$ alquila ou $-C(=O)OC_{1-4}$ alquila independentemente selecionada.

45. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a modalidade 1 ou 2, onde R^1 é azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila ou dioxanila, cada uma das quais é substituída com um ou mais F, Cl, $-CH_3$, $-C(=O)Me$, $-C(=O)OMe$ ou $-C(=O)OEt$ independentemente selecionado.

46. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a modalidade 1 ou 2, onde R^1 é fenila.

47. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a modalidade 1 ou 2, onde R^1 é fenila substitu-

ída com um ou mais grupos R^5 independentemente selecionados.

48. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a modalidade 1 ou 2, onde R^1 é fenila substituída com um grupo R^5 .

49. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a modalidade 1 ou 2, onde R^1 é heteroarila monocíclica de 5-6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S.

50. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a modalidade 1 ou 2, onde R^1 é imidazolila, pirazolila, tiazolila, oxazolila, piridinila, pirimidinila ou pirazinila.

51. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a modalidade 1 ou 2, onde R^1 é heteroarila monocíclica de 5-6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, substituída com um ou mais grupos R^5 independentemente selecionados.

52. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a modalidade 1 ou 2, onde R^1 é imidazolila, pirazolila, tiazolila, oxazolila, piridinila, pirimidinila ou pirazinila, cada uma das quais é substituída com um ou mais grupos R^5 independentemente selecionados.

53. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 47, 48, 51 ou 52, onde R^5 é F, Cl, OH ou CN.

54. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 47, 48, 51 ou 52, onde R^5 é C_{1-4} alquila.

55. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 47, 48, 51 ou 52, onde R^5 é Me ou Et.

56. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 47, 48, 51 ou 52, onde R^5 é C_{1-4} alquila

substituída com um ou mais halo independentemente selecionado.

57. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 47, 48, 51 ou 52, onde R^5 é Me, ou Et, cada um dos quais é substituído com um ou mais F ou Cl independentemente selecionado.

58. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 47, 48, 51 ou 52, onde R^5 é C_{1-4} alquila substituída com um $-NR^{9a}R^{9b}$.

59. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 47, 48, 51 ou 52, onde R^5 é Me, ou Et, cada um dos quais é substituído com um $-NR^{9a}R^{9b}$.

60. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 58 ou 59, onde cada R^{9a} ou R^{9b} é independentemente selecionado de H, Me e Et.

61. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 47, 48, 51 ou 52, onde R^5 é C_{1-4} alquila substituída com uma $-C(=O)NR^{9c}R^{9d}$.

62. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 47, 48, 51 ou 52, onde R^5 é Me, ou Et, cada um dos quais é substituído com um $-C(=O)NR^{9e}R^{9d}$.

63. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 61 ou 62, onde cada R^{9c} ou R^{9d} é independentemente selecionado de H, Me e Et.

64. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 47, 48, 51 ou 52, onde R^5 é C_{1-4} alcóxi.

65. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 47, 48, 51 ou 52, onde R^5 é OMe ou OEt.

66. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 47, 48, 51 ou 52, onde R^5 é C_{1-4} alcóxi substituído com um $-NR^{9e}R^{9f}$.

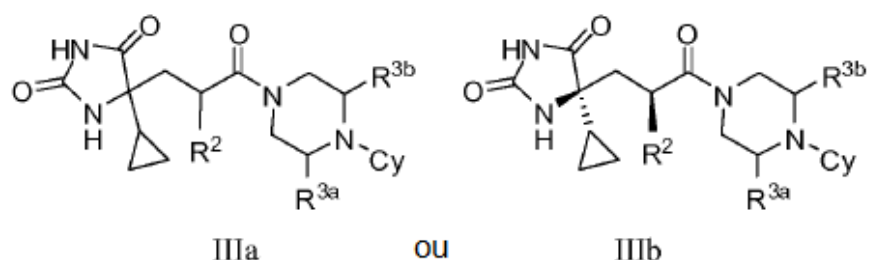
67. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 47, 48, 51 ou 52, onde R^5 é OMe, ou OEt, cada um é substituído com um $-NR^{9e}R^{9f}$.

68. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 66 ou 67, onde cada R^{9e} ou R^{9f} é independentemente selecionado de H, Me e Et.

69. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 47, 48, 51 ou 52, onde R^5 é $-S(=O)_2C_{1-4}$ alquila.

70. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 47, 48, 51 ou 52, onde R^5 é $-S(=O)_2CH_3$.

71. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-70, onde o composto é de acordo com a Fórmula IIIa ou IIIb:



72. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-71, onde R^2 é H.

73. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-71, onde R^2 é -OH.

74. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-71, onde R^2 é C_{1-4} alcóxi.

75. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-71, onde R^2

é -OMe, -OEt ou -OiPr.

76. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-71, onde R^2 é C_{1-4} alquila.

77. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-71, onde R^2 é Me, Et ou iPr.

78. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-71, onde R^2 é C_{1-4} alquila substituída com um OH ou CN.

79. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-71, onde R^2 é $-CH_2-OH$ ou $-CH_2-CN$.

80. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-71, onde R^2 é C_{1-4} alquila substituída com um C_{1-4} alcóxi opcionalmente substituído com uma fenila.

81. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-71, onde R^2 é Me, ou Et, cada um deles é substituído com um C_{1-4} alcóxi opcionalmente substituído com uma fenila.

82. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-71, onde R^2 é C_{1-4} alquila substituída com um -OMe, -OEt ou $-OCH_2$ -Fenila.

83. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-71, onde R^2 é $-CH_2-OMe$, $-CH_2-OEt$, ou $-CH_2-OCH_2$ -Fenila.

84. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-71, onde R^2 é C_{1-4} alquila substituída com uma heteroarila monocíclica de 5-6

membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S.

85. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-71, onde R^2 é C_{1-4} alquila substituída com uma imidazolila, pirazolila, oxazolila.

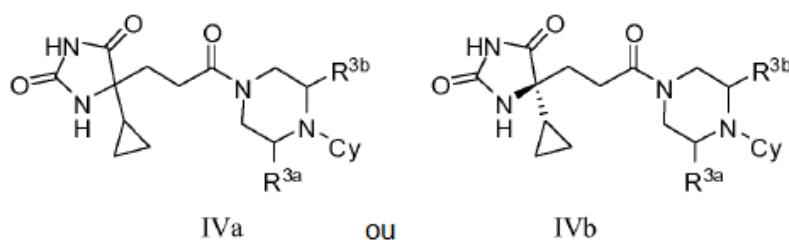
86. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-71, onde R^2 é Me, ou Et, cada um dos quais é substituído com uma imidazolila, pirazolila, oxazolila.

87. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-71, onde R^2 é C_{1-4} alquila substituída com uma heteroarila monocíclica de 5-6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, substituída com uma ou mais C_{1-4} alquila independentemente selecionada.

88. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-71, onde R^2 é C_{1-4} alquila substituída com uma imidazolila, pirazolila, oxazolila, cada uma das quais é substituída com um ou mais Me ou Et independentemente selecionado.

89. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-71, onde R^2 é Me, ou Et, cada um dos quais é substituído com uma imidazolila, pirazolila, oxazolila, cada uma das quais é substituída com um ou mais Me ou Et independentemente selecionado.

90. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-89, onde o composto é de acordo com a Fórmula IVa ou IVb:

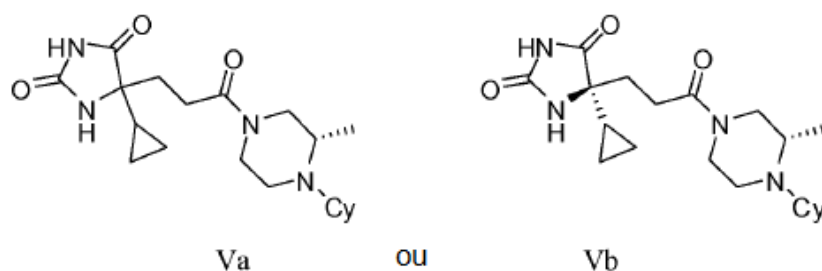


91. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-90, onde cada R^{3a} e R^{3b} é independentemente selecionado de H e CH_3 .

92. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-90, onde R^{3a} é H e R^{3b} é selecionado de CH_3 e CF_3 .

93. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-90, onde R^{3a} e R^{3b} são H.

94. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-89, onde o composto é de acordo com a Fórmula Va ou Vb:



95. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-94, onde Cy é arila monocíclica ou bicíclica fundida de 6-10 membros.

96. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-94, onde Cy é fenila ou naftila.

97. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-94, onde Cy é arila monocíclica ou bicíclica fundida de 6-10 membros, substituída

com um ou mais grupos R⁶.

98. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-94, onde Cy é fenila, substituída com um ou mais grupos R⁶.

99. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-94, onde Cy é fenila, substituída com um, dois ou três grupos R⁶.

100. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-94, onde Cy é heteroarila monocíclica ou bicíclica fundida de 5-10 membros compreendendo 1, 2 ou heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S.

101. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-94, onde Cy é pirazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, piridinila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, indolila, indazolila, pirrolpiridinila ou benzofuranila.

102. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-94, onde Cy é heteroarila monocíclica ou bicíclica fundida de 5-10 membros compreendendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, substituída com um ou mais grupos R⁶.

103. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-94, onde Cy é pirazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, piridinila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, indolila, indazolila, pirrolpiridinila ou benzofuranila, cada uma das quais é substituída com um ou mais grupos R⁶.

104. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-94, onde Cy é pirazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, piridinila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, indolila, indazolila, pirrolpiridinila ou benzofuranila,

cada uma das quais é substituída com um, dois ou três grupos R⁶.

105. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 97-99, 102-104, onde R⁶ é F, Cl, CN ou NO₂.

106. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 97-99, 102-104, onde R⁶ é -CH₃.

107. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 97-99, 102-104, onde R⁶ é heteroarila monocíclica ou bicíclica fundida de 5-10 membros compreendendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S.

108. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 97-99, 102-104, onde R⁶ é pirazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, piridinila, pirazinila, piridazinila ou pirimidinila.

109. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 97-99, 102-104, onde R⁶ é heteroarila monocíclica ou bicíclica fundida de 5-10 membros compreendendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, substituída com um ou mais C1-4 alquila ou C1-4 alcóxi independentemente selecionado.

110. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 97-99, 102-104, onde R⁶ é pirazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, piridinila, pirazinila, piridazinila ou pirimidinila, cada uma das quais é substituída com um ou mais halo, C1-4 alquila ou C1-4 alcóxi independentemente selecionado.

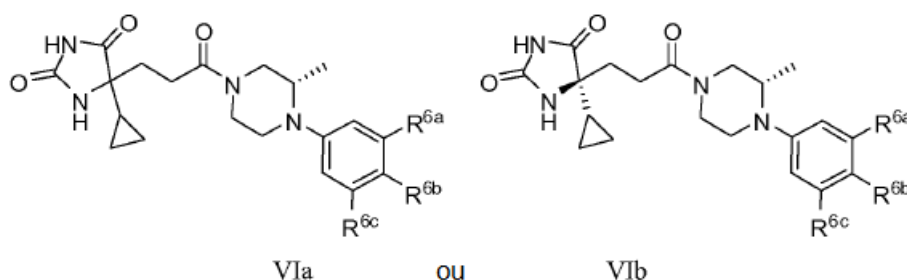
111. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 97-99, 102-

104, onde R^6 é pirazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, piridinila, pirazinila, piridazinila ou pirimidinila, cada uma das quais é substituída com um ou mais F, Cl, Me, Et, OMe ou OEt independentemente selecionado.

112. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 97-99, 102-104, onde R^6 é $-NR^{9g}R^{9h}$.

113. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 113, onde cada R^{9s} ou R^{9h} é independentemente selecionado de H, Me ou Et.

114. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-89, onde o composto é de acordo com a Fórmula VIa ou VIb:



onde cada um de R^{6a} , R^{6b} e R^{6c} é independentemente selecionado de H, F, Cl e $-CH_3$.

115. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 115, onde cada R^{9g} ou R^{9h} é independentemente selecionado de H, Me e Et.

116. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 115, onde é H e cada um de R^{6a} e R^{6c} é independentemente selecionado de H, halo e $-CH_3$.

117. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo, de acordo com a modalidade 115, onde R^{6b} é H, e cada um de R^{6a} e R^{6c} é independentemente selecionado de H, F, Cl e $-CH_3$.

118. Um composto ou sal farmaceuticamente do mesmo,

de acordo com a modalidade 115, onde R^{6b} é H, e cada um de R^{6a} e R^{6c} é independentemente selecionado de H, F e Cl.

119. Uma composição farmacêutica compreendendo um carreador farmaceuticamente aceitável e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das modalidades 1-119.

120. Uma composição farmacêutica de acordo com a modalidade 120 compreendendo um agente terapêutico adicional.

121. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1-119 ou uma composição farmacêutica de acordo com a cláusula 120 ou 121 para uso em medicamento.

122. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1-119 ou uma composição farmacêutica de acordo com a cláusula 120 ou 121 para uso na profilaxia e/ou tratamento de condições inflamatórias e/ou doenças envolvendo degradação de cartilagem e/ou rompimento de homeostase de cartilagem.

123. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1-119, ou uma composição farmacêutica de acordo com a cláusula 120 ou 121 para uso na profilaxia e/ou tratamento de osteoartrite.

124. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou uma composição farmacêutica para uso de acordo com a cláusula 123 ou 124, onde o dito composto ou composição farmacêutica é administrado em combinação com um agente terapêutico adicional.

125. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 121, ou o uso de acordo com a modalidade 125, onde o agente terapêutico adicional é um agente para a profilaxia e/ou tratamento de

condições inflamatórias e/ou doenças envolvendo degradação de cartilagem e/ou rompimento de homeostase de cartilagem.

126. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 121, ou o uso de acordo com a modalidade 125, onde o agente terapêutico adicional é um agente para a profilaxia e/ou tratamento de osteoartrite.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

[00153] Quando empregado como um agente farmacêutico, um composto da invenção é tipicamente administrado na forma de uma composição farmacêutica. Tais composições podem ser preparadas de uma maneira bem conhecida na arte farmacêutica e compreendem pelo menos um composto ativo da invenção de acordo com a Fórmula I. Em geral, um composto da invenção é administrado em uma quantidade farmacêuticamente eficaz. A quantidade de composto da invenção realmente administrada será tipicamente determinada por um médico, à luz das circunstâncias relevantes, incluindo a condição a ser tratada, a via de administração escolhida e o composto real da invenção administrado, a idade, peso e resposta do paciente individual, a severidade dos sintomas do paciente e similar.

[00154] As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas através de uma variedade de vias incluindo oral, retal, transdermal, subcutânea, intra-articular, intravenosa, intramuscular e intranasal. Dependendo da via de administração pretendida, um composto da invenção é preferivelmente formulado como composições injetáveis ou orais ou como pomadas, como loções ou emplastros todos para administração transdermal.

[00155] As composições para administração oral podem tomar a forma de soluções ou suspensões líquidas a granel ou pós a granel. Mais comumente, no entanto, as composições são apresentadas em formas de dosagem unitária para facilitar a dosagem precisa. O termo

‘formas de dosagem unitária’ se refere a unidades fisicamente separadas adequadas como dosagens unitárias para indivíduos humanos e outros mamíferos, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de material ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um excipiente farmacêutico, veículo ou carreador farmacêutico adequado. Formas de dosagem unitária típicas incluem ampolas e seringas pré-cheias e pré-medidas das composições líquidas ou pílulas, comprimidos, cápsulas ou similar no caso de composições sólida. Em tais composições, o composto da invenção de acordo com a Fórmula I é geralmente um componente em quantidade pequena (de a partir de cerca de 0,1 a cerca de 50% em peso ou preferivelmente de a partir de cerca de 1 a cerca de 40% em peso) com o restante sendo vários veículos ou carreadores e auxiliares de processamento úteis para formação da forma de dosagem desejada.

[00156] Formas líquidas adequadas para administração oral podem incluir um veículo aquoso ou não aquoso adequado com tampões, agentes de suspensão e dispersão, corantes, saborizantes e similar. Formas sólidas podem incluir, por exemplo, qualquer um dos ingredientes que seguem, ou composto da invenção de uma natureza similar: um ligante, tal como celulose microcristalina, goma tragacanto ou gelatina; um excipiente tal como amido ou lactose, um agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel ou amido de milho; um lubrificante tal como estearato de magnésio; um glidante tal como dióxido de silício coloidal; um agente adoçante tal como sacarose ou sacarina; ou um agente saborizante tal como sabor de hortelã ou laranja.

[00157] Composições injetáveis são tipicamente baseadas em solução salina estéril injetável ou solução salina tamponada com fosfato ou outros carreadores injetáveis conhecidos na técnica. Como antes, o composto ativo da invenção de acordo com a Fórmula I em tais composições é tipicamente um componente em quantidade pequena, fre-

quentemente sendo de a partir de cerca de 0,05 a 10% em peso com o restante sendo o carreador injetável ou similar.

[00158] Composições transdermais são tipicamente formuladas como um unguento ou creme tópico contendo o(s) ingrediente(s) ativo), geralmente em uma quantidade variando de a partir de cerca de 0,01 a cerca de 20% em peso, preferivelmente de a partir de cerca de 0,1 a cerca de 20% em peso, preferivelmente de a partir de cerca de 0,1 a cerca de 10% em peso e mais preferivelmente de a partir de cerca de 0,5 a cerca de 15% em peso. Quando formulado como um unguento, os ingredientes ativos serão tipicamente combinados ou com uma base parafínica ou de unguento miscível em água. Alternativamente, os ingredientes ativos podem ser formulados em um creme com, por exemplo, uma base de creme óleo-em-água. Tais formulações transdermais são bem conhecidas na técnica e geralmente incluem ingredientes adicionais para aumentar a penetração dermal de estabilidade dos ingredientes ativos ou da formulação. Todas tais formulações transdermais e ingredientes estão incluídos no escopo da presente invenção.

[00159] Um composto da invenção pode ser também administrado através de um dispositivo transdermal. Desta maneira, administração transdermal pode ser realizada usando um emplastro ou do tipo reservatório ou membrana porosa ou de uma variedade de matriz sólida.

[00160] Os componentes descritos acima para composições oralmente administráveis, injetáveis ou topicamente administráveis são apenas representativos. Outros materiais, bem como técnicas de processamento e similar, são mostrados na Parte 8 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvânia, que é aqui incorporado a título de referência.

[00161] Um composto da invenção pode ser também administrado em formas de liberação adequadas ou a partir de sistemas de adminis-

tração de fármaco de liberação sustentada. Uma descrição de materiais de liberação sustentada representativos pode ser encontrada em Remington's Pharmaceutical Sciences.

[00162] Os exemplos de formulação que seguem ilustram composições farmacêuticas representativas que podem ser preparadas de acordo com a presente invenção. A presente invenção, no entanto, não é limitada às composições farmacêuticas que seguem.

Formulação 1 – Comprimidos

[00163] Um composto da invenção de acordo com a Fórmula I pode ser misturado como um pó seco com um ligante de gelatina seco em uma razão em peso aproximada de 1:2. Uma quantidade pequena de estearato de magnésio pode ser adicionada como um lubrificante. A mistura pode ser formada em comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de composto ativo da invenção de acordo com a Fórmula I por comprimido) em prensa de comprimido.

Formulação 2 – Cápsulas

[00164] Um composto da invenção de acordo com a Fórmula I pode ser misturado como um pó seco com um diluente de amido em uma razão em peso aproximada de 1:1. A mistura pode ser cheia em cápsulas de 250 mg (125 mg de composto ativo da invenção de acordo com a Fórmula I por cápsula).

Formulação 3 – Líquido

[00165] Um composto da invenção de acordo com a Fórmula I (125 mg) pode ser misturado com sacarose (1,75 g) e goma xantana (4 mg) e a mistura resultante pode ser misturada, passada por uma peneira U.S. de 10 mesh e então misturado com uma solução previamente feita de celulose microcristalina e carboximetil celulose de sódio (11:89, 50 mg) em água. Benzoato de sódio (10 mg), saborizante e colorante podem ser diluídos com água e adicionados com agitação. Água suficiente pode então ser adicionada com agitação. Água suficiente adici-

onal pode ser então adicionada para produzir um volume total de 5 mL.

Formulação 4 – Comprimidos

[00166] Um composto da invenção de acordo com a Fórmula I pode ser misturado como um pó seco com um ligante de gelatina seco em uma razão em peso aproximada de 1:2. Uma quantidade pequena de estearato de magnésio pode ser adicionada como um lubrificante. A mistura pode ser formada em comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de composto ativo da invenção de acordo com a Fórmula I) em uma prensa de comprimido.

Formulação 5 – Injeção

[00167] Um composto da invenção de acordo com a Fórmula I pode ser dissolvido ou suspenso em um meio aquoso injetável de solução salina estéril tamponada para uma concentração de aproximadamente 5 mg/mL.

Formulação 6 – Tópica

[00168] Álcool de estearila (250 g) e um petrolato branco (250 g) podem ser derretidos em cerca de 75° C e então uma mistura de composto A da invenção de acordo com a Fórmula I (50 g), metilparabeno (0,25 g), propilparabeno (0,15 g), lauril sulfato de sódio (10 g) e propileno glicol (120 g) dissolvidos em água (cerca de 370 g) podem ser adicionados e a mistura resultante pode ser agitada até que ela congele.

MÉTODOS DE TRATAMENTO

[00169] Em uma modalidade, a presente invenção provê compostos da invenção, ou composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção, para uso em medicamento. Em uma modalidade particular, a presente invenção provê compostos da invenção ou composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção para uso na profilaxia e/ou tratamento de condições inflamatórias e/ou

doenças envolvendo degradação de cartilagem e/ou rompimento de homeostase de cartilagem.

[00170] Em uma outra modalidade, a presente invenção provê compostos da invenção, ou composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção para uso na fabricação de um medicamento para uso na profilaxia e/ou tratamento de condições inflamatórias e/ou doenças envolvendo degradação de cartilagem e/ou rompimento de homeostase de cartilagem.

[00171] Em uma modalidade, a presente invenção provê composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção e um outro agente terapêutico. Em uma modalidade particular, o outro agente terapêutico é um agente para a profilaxia e/ou tratamento de condições inflamatórias e/ou doenças envolvendo degradação de cartilagem e/ou rompimento de homeostase de cartilagem.

[00172] Em um método adicional de aspectos de tratamento, a presente invenção provê métodos de profilaxia e/ou tratamento de condições inflamatórias e/ou doenças envolvendo degradação de cartilagem e/ou rompimento de homeostase de cartilagem, métodos que compreendem a administração de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou uma ou mais das presentes composições farmacêuticas aqui descritas para o tratamento ou profilaxia da dita condição.

[00173] Em método adicional de aspectos de tratamento, a presente invenção provê métodos de profilaxia e/ou tratamento de um mamífero afligido com condições inflamatórias e/ou doenças envolvendo degradação de cartilagem e/ou rompimento de homeostase de cartilagem, métodos que compreendem a administração de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou uma ou mais das composições farmacêuticas descritas aqui para o tratamento ou profilaxia da dita condição.

[00174] Em uma modalidade, a presente invenção provê compostos

da invenção ou composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção para uso na profilaxia e/ou tratamento de doenças inflamatórias. Em uma modalidade particular, a doença inflamatória é selecionada de artrite reumatoide ou osteoartrite. Mais particularmente, a doença inflamatória é osteoartrite.

[00175] Em uma outra modalidade, a presente invenção provê compostos da invenção, ou composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção para uso na fabricação de um medicamento para uso na profilaxia e/ou tratamento de doenças inflamatórias. Em uma modalidade particular, a doença inflamatória é selecionada de artrite reumatoide e osteoartrite. Mais particularmente, a doença inflamatória é osteoartrite.

[00176] Em método adicional de aspectos de tratamento, a presente invenção provê métodos de profilaxia e/ou tratamento de um mamífero afligido com doenças inflamatórias, métodos que compreendem a administração de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou uma ou mais das composições farmacêuticas aqui descritas para o tratamento ou profilaxia da dita condição. Em uma modalidade particular, a doença inflamatória é selecionada de artrite reumatoide e osteoartrite. Mais particularmente, a doença inflamatória é osteoartrite.

[00177] Em uma modalidade, a presente invenção provê compostos da invenção ou composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção para uso na profilaxia e/ou tratamento de doenças envolvendo degradação de cartilagem e/ou rompimento de homeostase de cartilagem. Em uma modalidade particular, as doenças envolvendo degradação de cartilagem e/ou rompimento de homeostase de cartilagem são selecionadas de osteoartrite, artrite psoriática, artrite reumatoide juvenil, artrite gotosa, artrite séptica ou infecciosa, artrite reativa, distrofia simpática de reflexo, algodistrofia, acondroplasia, doença de Paget, síndrome de Tietze ou condricte costal, fibromialgia,

osteocondrite, artrite neurogênica ou neuropática, artropatia, sarcoidose, amilose, hidartrose, doença periódica, espondilite reumatoide, formas endêmicas de artrite tais como osteoartrite deformante endêmica, doença de Mseleni e doença de Handigodu; degeneração resultante de fibromialgia, lúpus eritematoso sistêmico, escleroderma e espondilite anquilosante. Mais particularmente, a doença envolvendo degradação de cartilagem e/ou rompimento de homeostase de cartilagem é osteoartrite (AO).

[00178] Em uma outra modalidade, a presente invenção provê compostos da invenção, ou composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção, para uso na fabricação de um medicamento para uso na profilaxia e/ou tratamento de doenças envolvendo degradação de cartilagem e/ou rompimento de homeostase de cartilagem. Em uma modalidade particular, as doenças envolvendo degradação de cartilagem e/ou rompimento de homeostase de cartilagem são selecionadas de osteoartrite, artrite psoriática, artrite reumatoide juvenil, artrite gotosa, artrite séptica ou infecciosa, artrite reativa, distrofia simpática de reflexo, algodistrofia, acondroplasia, doença de Paget, síndrome de Tietze ou condrite costal, fibromialgia, osteocondrite, artrite neurogênica ou neuropática, artropatia, sarcoidose, amilose, hidartrose, doença periódica, espondilite reumatoide, formas endêmicas de artrite tais como osteoartrite deformante endêmica, doença de Meseleni e doença de Handigodu; degeneração resultante de fibromialgia, lúpus eritematoso sistêmico, escleroderma e espondilite anquilosante. Mais particularmente, a doença envolvendo degradação de cartilagem e/ou rompimento de homeostase de cartilagem é osteoartrite (OA).

[00179] Em método adicional de aspectos de tratamento, a presente invenção provê métodos de profilaxia e/ou tratamento de um mamífero afligido com doenças envolvendo degradação de cartilagem e/ou

rompimento de homeostase de cartilagem, métodos que compreendem a administração de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou uma ou mais das composições farmacêuticas aqui descritas para o tratamento ou profilaxia da dita condição. Em uma modalidade particular, as doenças envolvendo degradação de cartilagem e/ou rompimento de homeostase de cartilagem são selecionadas de osteoartrite, artrite psoriática, artrite reumatoide juvenil, artrite gotosa, artrite séptica ou infecciosa, artrite reativa, distrofia simpática de reflexo, algodistrofia, acondroplasia, doença de Paget, síndrome de Tietze ou condrite costal, fibromialgia, osteocondrite, artrite neurogênica ou neuropática, artropatia, sarcoidose, amilose, hidartrose, doença periódica, espondilite reumatoide, formas endêmicas de artrite tais como osteoartrite deformante endêmica, doença de Meleni e doença de Handigodu; degeneração resultante de fibromialgia, lúpus eritematoso sistêmico, escleroderma e espondilite anquilosante. Mais particular a doença envolvendo degradação de cartilagem e/ou rompimento de homeostase de cartilagem é osteoartrite (OA).

[00180] Os níveis de dose de injeção variam de a partir de cerca de 0,1 mg/kg/h a pelo menos 10 mg/kg/h, todos para de a partir de cerca de 1 a cerca de 120 h e especialmente 24 a 96 h. Um bolo de pré-carregamento de a partir de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 10 mg/kg ou mais pode ser administrado para obter níveis de estado uniforme adequados. A dose total máxima não é esperada exceder cerca de 1 g/dia para um paciente humano de 40 a 80 kg.

[00181] Para a profilaxia e/ou tratamento de condições a longo prazo, tais como condições degenerativas, o regime para tratamento geralmente se estende durante muitos meses ou anos de maneira que dosagem oral é preferida para conveniência e tolerância do paciente. Com dosagem oral, uma a quatro (1-4) doses regulares diárias, especialmente uma a três (1-3) doses regulares diárias, tipicamente uma a

duas (1-2) doses regulares diárias e mais tipicamente uma (1) dose regular diária são regimes representativos. Alternativamente para fármacos de efeito de longa duração, com dosagem oral, uma vez semana sim semana não, uma vez por semana e uma vez por dia são regimes representativos. Em particular, regime de dosagem pode ser a cada 1-14 dias, mais particularmente 1-10 dias, ainda mais particularmente 1-7 dias e mais particularmente ainda 1-3 dias.

[00182] Usando esses padrões de dosagem, cada dose provê de a partir de cerca de 1 a cerca de 1000 g de um composto da invenção, com doses particulares cada uma provendo de a partir de cerca de 10 a cerca de 500 mg e especialmente cerca de 30 a cerca de 250 mg.

[00183] Doses transdermais são geralmente selecionadas para prover níveis no sangue similares ou menores do que são obtidos usando doses de injeção.

[00184] Quando usado para prevenir o início de uma condição, um composto da invenção será administrado a um paciente sob risco de desenvolver a condição, tipicamente sob prescrição e sob a supervisão de um médico, nos níveis de dosagem descritos acima. Pacientes sob risco de desenvolver uma condição particular geralmente inclui aqueles que têm uma história familiar da condição ou aqueles que foram identificados através de teste ou avaliação genética ser particularmente suscetível a desenvolvimento da condição.

[00185] Um composto da invenção pode ser administrado como o único agente ativo ou ele pode ser administrado em combinação com outros agentes terapêuticos, incluindo outros compostos da invenção que demonstram a mesma atividade terapêutica ou similar e que são determinados como sendo seguros e eficazes para tal administração combinada. Em uma modalidade específica, coadministração de dois (ou mais) agentes permite que doses significativamente menores de cada um sejam usadas, desta maneira reduzindo os efeitos colaterais

vistos.

[00186] Em uma modalidade, um composto da invenção ou uma composição farmacêutica compreendendo um composto da invenção é administrado como um medicamento. Em uma modalidade específica, a dita composição farmacêutica compreende ainda um ingrediente ativo adicional.

[00187] Em uma modalidade, um composto da invenção é co-administrado com um outro agente terapêutico para o tratamento e/ou profilaxia de uma doença envolvendo inflamação, agentes particulares incluem, mas não estão limitados a, agentes imunorreguladores (por exemplo, azatioprina, corticosteroides (por exemplo, prednisolona ou dexametasona), ciclofosfamida, ciclosporina A, tacrolimus, mofetil micofenolato, muromonabe-CD3 (OKT3, por exemplo, Orthocolone®), ATG, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, Naproxeno e piroxicam.

[00188] Em uma modalidade, um composto da invenção é co-administrado com um outro agente terapêutico para o tratamento e/ou profilaxia de artrite (por exemplo, artrite reumatoide), agentes particulares incluem, mas não estão limitados a, analgésicos, fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (NSAIDS), esteroides, DMARDS sintéticos (por exemplo, mas sem limitação, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, Auranofin, aurotiomalato de sódio, penicilamina, cloroquina, hidroxicloroquina, azatioprina, tofacitinibe, baricitinibe, fostamatinibe e ciclosporina) e DMARDS biológicos (por exemplo, mas sem limitação, infliximabe, etanercepte, Adalimumabe, rituximabe e abatacepte).

[00189] Em uma modalidade, um composto da invenção é co-administrado com um outro agente terapêutico para o tratamento e/ou profilaxia de SLE, agentes particulares incluem, mas não estão limitados a: anticorpos monoclonais humanos (belimumabe (Benlysta)), fármacos antirreumáticos de modificação de doença (DMARDs) tais como antimaláricos (por exemplo, plaquenil, hidroxicloroquina), imunos-

supressores (por exemplo, metotrexato e azatioprina), ciclofosfamida e ácido micofenólico, fármacos imunossupressores e analgésicos, tais como fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, opiatos (por exemplo, dextropropoxifeno e co-codamol), opioides (por exemplo, hidrocodona, oxicodona, MS Contin e metadona) e o emplastro transdérmico Duragesic fentanil.

[00190] Em uma modalidade, um composto da invenção é co-administrado com um outro agente terapêutico para o tratamento e/ou profilaxia de psoríase, agentes particulares incluem, mas não estão limitados a: tratamentos tópicos tais como soluções para banho, umidificantes, cremes medicinais e unguentos contendo alcatrão de carvão, ditranol (antralina), corticosteroides tais como desoximetasona (Topi-cort®), fluocinonida, análogos de vitamina D3 (por exemplo, calcipotriol), óleo de argan e retinoides (etretinato, acitretina, tazaroteno), tratamentos sistêmicos tais como metotrexato, ciclosporina, retinoides, tioguanina, hidroxíureia, sulfasalazina, mofetil micofenolato, azatioprina, tacrolimus, ésteres de ácido fumárico ou biológicos tais como Amevive®, Enbrel®, Humira®, Remicade®, Raptiva® e ustekinumabe (um bloqueador de IL-2 e IL-23). Ainda, um composto da invenção pode ser administrado em combinação com outras terapias incluindo, mas não limitado a, fototerapia ou fotoquimioterapia (por exemplo, psoraleno e fototerapia por ultravioleta A (PUVA)).

[00191] Por coadministração está incluído qualquer meio de administração de dois ou mais agentes terapêuticos ao paciente como parte do mesmo regime de tratamento, como será aparente ao versado na técnica. Embora os dois ou mais agentes possam ser administrados simultaneamente em uma formulação única, isto é, como uma composição farmacêutica única, isto não é essencial. Os agentes podem ser administrados em formulações diferentes e em momentos diferentes.

PROCEDIMENTOS QUÍMICOS SINTÉTICOS

Geral

[00192] O composto da invenção pode ser preparado a partir de materiais de partida prontamente disponíveis usando os métodos e procedimentos gerais que seguem. Será compreendido que onde condições de processo típicas ou preferidas (isto é, temperaturas de reação, tempos, razões em mol de reagentes, solventes, pressões, etc.) são dadas, outras condições de processo podem ser também usadas a menos que de outro modo declarado. Condições de reação ótimas podem variar com os reagentes ou solvente particulares usados, mas tais condições podem ser determinadas por um versado na técnica através de procedimentos de otimização de rotina.

[00193] Ainda, como será aparente àqueles versados na técnica, grupos de proteção convencionais podem ser necessários para prevenir que certos grupos funcionais sofram reações indesejadas. A escolha de um grupo de proteção adequado para um grupo funcional particular bem como condições adequadas para proteção e desproteção são bem conhecidas na técnica (Wust e Greene, 2012).

[00194] Os métodos que seguem são apresentados com detalhes quanto à preparação de um composto da invenção como acima definido e os exemplos comparativos. Um composto da invenção pode ser preparado a partir de materiais de partida e reagentes conhecidos ou comercialmente disponíveis de um versado na técnica de síntese orgânica.

[00195] Todos os reagentes são de grau comercial e são usados como recebido sem purificação adicional, a menos que de outro modo declarado. Solventes anidros comercialmente disponíveis são usados para reações conduzidas sob atmosfera inerte. Solventes de grau reagente são usados em todos os outros casos, a menos que de outro modo especificado. Cromatografia de coluna é realizada em sílica-gel

60 (35-70 μm). Cromatografia de camada fina é realizada usando placas 60F-254 de sílica-gel pré-revestidas (espessura 0,25 mm). Espectros de ^1H -RMN são registrados em um espectrômetro Avance Bruker 400 MHz ou um espectrômetro DPX Bruker 300 MHz. Mudanças químicas (δ) para espectros de ^1H RMN são relatados em partes por milhão (ppm) em relação a tetrametilsilano (δ 0,00) ou o pico de solvente residual apropriado, isto é, CHCl_3 (δ 7,27), como referência interna. Multiplicidades são dadas como singlete (s), dupletos (d), tripleto (t), quarteto (q), quintupletos (quin), multipletos (m) e amplo (br). Espectros de MS de eletropulverização são obtidos em um espectrômetro de LC/MS Waters platform ou com Waters Acquity UPLC com detector Waters Acquity PDA e espectrômetro de massa SQD. Colunas usadas: Pré-coluna VanGuard UPLC BEH C18 1,7 μm 2,1x5 mm com Coluna Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm 2,1x30 mm ou Coluna Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm 2,1x50 mm. Todos os métodos estado usando gradientes MeCN/ H_2O . MeCN e H_2O contêm ou Ácido Fórmico 0,1% ou NH_3 0,05%. LCMS Preparativa: coluna usada, Waters XBridge Prep C18 5 μm ODB DI 30 mm x 100 mm L (coluna preparativa) e Waters XBridge C18 5 μm DI 4,6 mm x 100 mm L (coluna analítica). Todo os métodos estado usando gradientes de MeCN/ H_2O . MeCN e H_2O contêm ou Ácido Fórmico 0,1% ou Dietilamina 0,1%. Análise de HPCL quiral são obtidas de um sistema de HPLC Waters 2690 Alliance. Aquecimento com micro-ondas é realizado com um Biotage Initiator. Rotação óptica foi determinada em um polarímetro automático digital Dr. Kernchen Propol.

Tabela I. Lista de abreviações usadas na seção experimental:

Abreviação	Definição
μL	Microlitro
AUC	Área Sob a Curva
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno

Bn	Benzila
br. d	Dupleto amplo
Boc	terc-Butilóxi-carbonila
BOP	Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilóxi)tris(dimetilamino)fosfônio
br. s	Singleto amplo
br. t	Tripleto amplo
Cat.	Quantidade catalítica
CDI	1,1'-Carbonildiimidazol
COCl ₂	Fosgênio
Cpd	Composto
d	dupleto
DavePhos	2-Diciclo-hexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenila
DCM	Diclorometano
DEAD	Azodicarboxilato de dietila
DIPE	Di-isopropiléter
DIPEA	N,N-di-isopropiletilamina
DMA	Dimetilacetamida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DME	Dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMPU	1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EDC.HCl	Cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
eq.	Equivalente
Et ₃ N	Trietilamina
Et ₂ O	Éter de dietila
EtOAc	Acetato de etila
EtOH	Etanol
FBS	Soro bovino fetal

g	grama
h	hora
HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio
HOBt	Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografia líquida de alto desempenho
HPLC/MS	Cromatografia líquida de alto desempenho/espectrometria de massa
HRMS	Espectrometria de Massa de Alta Resolução
HRP	Peroxidase de rábano silvestre
Int	Intermediário
JohnPhos	(2-Bifenil)-di-terc-butilfosfina
kg	quilograma
L	litro
LCMS	Cromatografia Líquida-Espectrometria de Massa
LDA	Diisopropilamida de lítio
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de lítio
m	múltiplo
m-CPBA	Ácido 3-cloroperbenzoico
MeCN	Acetonitrila
MEK	Metil etil cetona
Ácido de Meldrum	2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona
MeOH	Metanol
mg	miligrama
min	minuto
mL	mililitro
mmol	Milimoles
MMP	Metaloproteinase de Matriz
Ms'd	Massa medida através de LCMS
Mtd	Método
Reagente de	Iodeto de 2-cloro-1-metilpiridínio

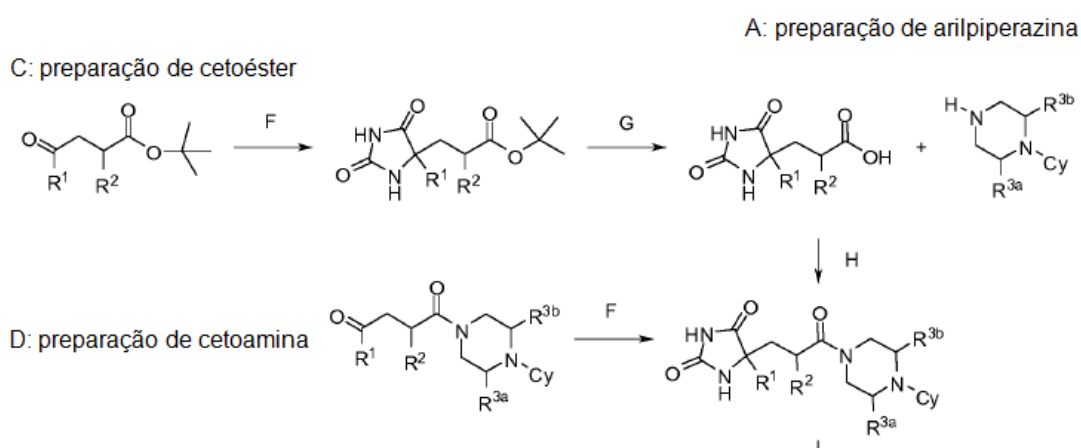
Mukaiyama	
MW	Peso molecular
N.A.	Não disponível
n/a	Atividade não mensurável
iPrOH	Álcool de isopropila
nBuOH	n-Butanol
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
PBF	Formalina tamponada com fosfato
PBS	Solução salina tamponada com fosfato
P(tBu) ₃	Tristercbutilfosfina
P(Bu) ₃	Tributilfosfina
Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(trifenilfosfino)paládio(0)
Pd/C	Paládio sobre carbono 10%
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio(0)
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio(II)
PdCl ₂ [P(o-Tol) ₃] ₂	Diclorobis(tri-o-tolilfosfino)paládio(II)
Pd(OAc) ₂	Acetato de paládio(II)
Pd(OH) ₂ /C	Hidróxido de paládio sobre carbono
PEG	Polietileno glicol
PEPPSI®-IPr	Dicloreto de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paládio(II)
ppm	partes-por-milhão
PS-CDI	Polímero apoiado em 1,1'-carbonildiimidazol
Reagente PS-Mukaiyama	Polímero apoiado em reagente Mukaiyama
q	quadruplete
r.t.	temperatura ambiente
RNA	Ácido ribonucleico
Rt	tempo de retenção
RuPhos	2-Diciclo-hexilfosfina-2',6'-di-isopropoxibifenila
s	singleto
SCX	Biotage Isolute® SCX(Biotage Part 530)

SCX-2	Biotage Isolute® SCX-2 (Biotage Part 532)
setp	septupletto
SFC	Cromatografia em fluido supercrítico
SM	Material de Partida
Ster	Estereoquímica
t	tripletto
TBAF	Fluoreto de tetra- <i>n</i> -butilamônio
5(6)-TAMRA	5(6)-Carboxitetrametilrodamina (CAS No. 98181-63-6)
5-FAM	5-carboxifluoresceína (CAS No. 76823-03-5)
t-BuOH	terc-Butanol
TBDPSCI	Cloreto de terc-butildifenilsilila
TBSCI	Cloreto de terc-butildimetilsilila
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoracético
THF	tetra-hidrofurano
TLC	Cromatografia de camada fina
TIPS	Tri-isopropil silila
UPLC/MS	Cromatografia líquida de ultradesempenho/espectrometria de massa
XantPhos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
XPhos	2-Diciclo-hexilfosfina-2',4',6'-tri-isopropilbifenila

PREPARAÇÃO SINTÉTICA DO COMPOSTO DA INVENÇÃO

Exemplo 1. Métodos sintéticos gerais

1.1 *Visão geral de métodos sintéticos*



Métodos gerais A: preparação de arilpiperazina

Método A1: proteção NBoc

Método A2: reação Buchwald com NBoc-piperazina

Método A3: reação Suzuki

Método A4: SNAr com NBoc-piperazina

Método A5: desproteção NBoc

Método A6: com grupo de proteção de TIPS

Método A7: reação Buchwald com NH-piperazina

Método A8: SNAr com NH-piperazina

Métodos gerais C: preparação de cetoéster

Método C1: de ácido de Meldrum

Método C2: com bromoacetato de terc-butila

Método C3: esterificação

Método C4: reação Stetter

Método C5: através de abertura de epóxido

Método geral D: preparação de cetoamida

Método D1: preparação de acrilamida

Método D2: reação Stetter

Método D4: clivagem oxidativa

Método D5: através de oxidação de furano

Método D6: através de α -bromo cetona

Método D7: funcionalização de cetoamida através de acoplamento Su-

zuki

Método geral E: funcionalização de g-cetoamida

Método geral F: reação Bucherer Bergs

Método geral G: método para preparação de ácidos hidantoína propiônicos

Método geral H: formação de ligação amida

Método H1: EDC/HOBt

Método H2: HATU

Método H3: BOP

Método H4: CDI

Método H5: reagente Mukaiyama

Método geral I: funcionalização de composto final

Método I1: acetilação

Método I2: desproteção N-Boc

Método I3: alquilação

Método I4: O-desbenzilação

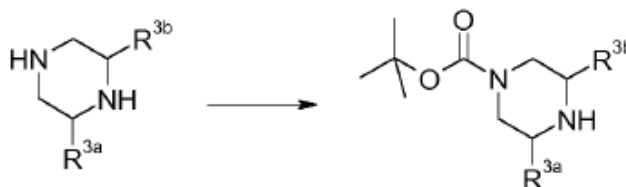
Método I5: funcionalização de duas etapas através de reação Suzuki

Método I6: reação Suzuki

1.2. Métodos gerais

1.2.1. Métodos gerais A: preparação de arilpiperazina

1.2.1.1. Método A1: proteção NBoc



1.2.1.2. Síntese ilustrativa de terc-butil éster do ácido cis-3,5-dimetil-piperazina-1-carboxílico



[00196] A uma solução de cis-2,6-dimetil-piperazina (2 g, 17,515 mmol, 1 eq.) em DCM (200 mL) a 0o C é adicionada em gotas uma solução de dicarbonato de di-terc-butila em DCM (20 mL). Após 3,5 h, a mistura de reação é extinta por uma solução de Na2CO3 saturada, a camada orgânica é separada e a camada aquosa é extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas em Na2SO4 anidro, filtradas e concentradas a vácuo. Purificação através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com DCM/MeOH 100/0 a 90/10) fornece o produto esperado.

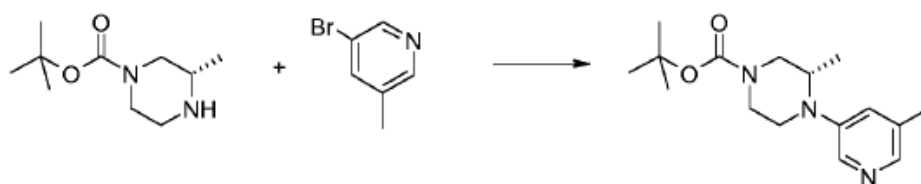
1.2.2. Método A2: reação Buchwald com NBoc-piperazina



1.2.2.1. Método A2a ($Pd_2(dba)_3$ /BINAP)

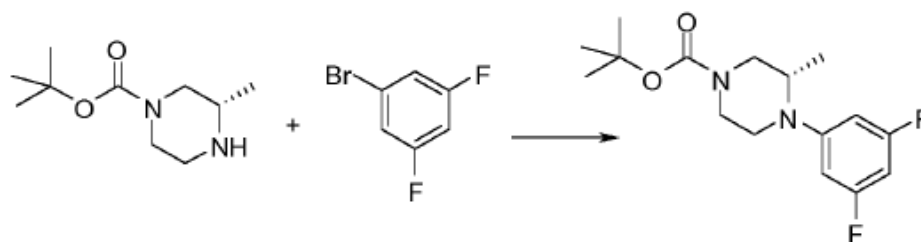
[00197] Um frasco é carregado com piperazina N-Boc protegida (1 eq.), derivado de bromo (0,5-2 eq.), BINAP (0,042-0,12 eq.), NaOtBu (0,7-1,4 eq.) e tolueno. A mistura de reação é desgaseificada com N2 e $Pd_2(dba)_3$ (0,021-0,06 eq.) é adicionado. A mistura de reação é aquecida a 90-110° C por 2 h - 20 h. A mistura de reação é extinta através da adição de água ou solução de NaHCO3 saturada, extraída com DCM ou EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas (em Na2SO4 ou MgSO4 anidro), filtradas e concentradas a vácuo para fornecer as arilpiperazinas esperadas (usadas como são ou purificadas através de cromatografia rápida em sílica-gel).

Síntese ilustrativa de terc-butil éster do ácido (S)-3-metil-4-(5-metil-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico



[00198] Um frasco é carregado com terc-butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico (291 mg, 1,453 mmol, 1 eq.), 3-bromo-5-metil-piridina (300 mg, 1,744 mmol, 1,2 eq.), BINAP (45 mg, 0,073 mmol, 0,05 eq.), NaOtBu (196 mg, 2,034 mmol, 1,4 eq.) e tolueno (2 mL). A mistura de reação é desgaseificada com N₂ e Pd₂(dba)₃ (33 mg, 0,036 mmol, 0,025 eq.) é adicionado. A mistura de reação é aquecida a 110°C de um dia para o outro, extinta com água, extraída com EtO-Ac. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo. Purificação através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com DCM/MeOH 100/0 a 98/2) fornece o produto esperado. LCMS: MW (calc): 291; m/z MW (obsd): 292 (M+H).

Síntese ilustrativa de terc-butil éster do ácido (S)-4-(3,5-difluór-fenil)-3-metil-piperazina-1-carboxílico



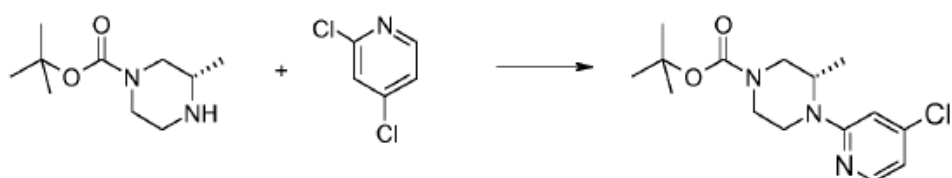
[00199] Um frasco é carregado com terc-butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico (75 g, 0,374 mol, 1 eq.) e tolueno seco (375 mL). A mistura de reação é desgaseificada com N₂, 1-Bromo-3,5-difluór-benzeno (47,3 mL, 0,412 mol, 1,1 eq.), NaOtBu (50,4 mol, 0,524 mol, 1,4 eq.) e BINAP (11,66 g, 0,019 g, 0,05 eq.) são adicionados. A mistura de reação é desgaseificada com N₂ e Pd₂(dba)₃ (5,14 g, 0,006 mol, 0,015 eq.) é adicionado. A mistura de reação é agitada a 110°C por 2,5 h, extinta com água e EtOAc e extraída com EtOAc. As

camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo para fornecer a N-Boc-arilpiperazina esperada. LCMS: PM (calc): 312; m/z PM (obsd): 313 (M+H).

1.2.2.1.1 Método A2b (Pd(OAc)₂/JohnPhos)

[00200] Um frasco é carregado com piperazina N-Boc protegida (1 eq.), derivado de haleto (1,1-1,2 eq.), JohnPhos (0,1-0,12 eq.), NaOt-Bu (1,2-1,4 eq.) e tolueno. A mistura de reação é desgaseificada com N₂ e Pd(OAc)₂ (0,06-0,1 eq.) é adicionado. A mistura de reação é aquecida a 100°C por 2h-20 h, extinta através da adição de água e solução de NaHCO₃ saturada, extraída com DCM ou EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secas (Na₂SO₄ ou MgSO₄ anidro), filtradas e concentradas a vácuo para fornecer a arilpiperazinas esperada após purificação através de cromatografia rápida em sílica-gel.

Síntese ilustrativa de terc-butil éster do ácido (S)-4-(4-cloro-piridin-2-il)-3-metil-piperazina-1-carboxílico

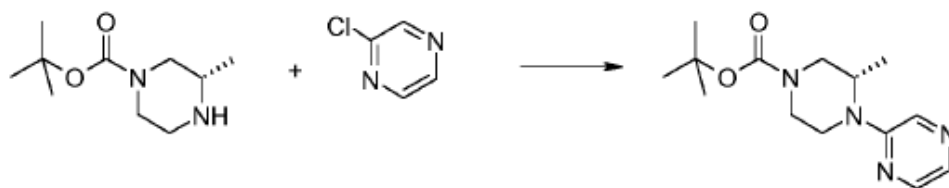


[00201] Um frasco carregado com terc-butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico (1 g, 4,993 mmol, 1 eq.), 2,4-dicloropiridina (887 mg, 5,992 mmol, 1,2 eq.), JohnPhos (149 mg, 0,499 mmol, 0,1 eq.), NaOtBu (672 mg, 6,990 mmol, 1,4 eq.) e tolueno (5 mL). A mistura de reação é desgaseificada com N₂ e Pd(OAc)₂ (112 mg, 0,499 mmol, 0,1 eq.) é adicionado. A mistura de reação é aquecida para 100°C de um dia para o outro, extinta através da adição de água, extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concen-

tradas a vácuo. Purificação através de cromatografia rápida em sílica-gel fornece o produto esperado. LCMS: PM (calc): 312; m/z PM (obsd) 312-314 (M+H).

1.2.2.1.2 Método A2c (PEPPSI)

Síntese ilustrativa de terc-butil éster do ácido (S)-2-metil-2,3,5,6-tetra-hidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico

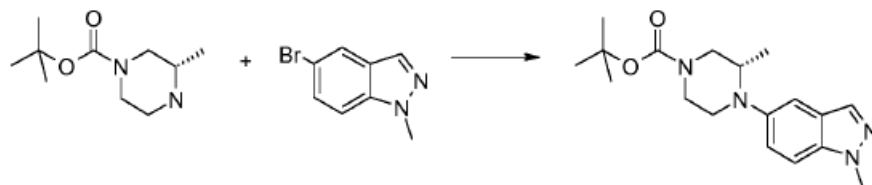


[00202] Um frasco é carregado com terc-butil éster do ácido (S)-3-metil-piprazina-1-carboxílico (3 g, 14,979 mmol, 1 eq.), 2-cloropirazina (1,71 g, 14,979 mmol, 1 eq.), Cs₂CO₃ (6,83 g, 20,97 mmol, 1,4 eq.) e DME (60 mL). A mistura de reação é desgaseificada com N₂ e PEPPSI®-Ipr (0,2 g, 0,3 mmol, 0,02 eq.) é adicionado. A mistura de reação é aquecida a 110°C de um dia para o outro, extinta com água, extraída com Et₂O. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secas em MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo. Purificação através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com Heptano/EtOAc 80/20 a 30/70) fornece o produto esperado. LCMS: PM (calc): 278; m/z PM (obsd): 279 (M+H).

1.2.2.1.3. Método A2d (Pd(OAc)₂/P(tBu)₃)

[00203] Um frasco é carregado com piperazina N-Boc protegida (1 eq.), derivado de bromo (1,1 eq.), Pd(OAc)₂ (0,06 eq.), NaOtBu (1,5 eq.) e tolueno. A mistura de reação é desgaseificada com N₂ e P(tBu)₃ (solução 1M em tolueno, 0,12 eq.) é adicionado. A mistura de reação é aquecida a 105° C por 4 h – 20 h, filtrada em celpure P65, lavada com EtOAc e DCM. O filtrado é concentrado a vácuo para fornecer a arilpiperazinas esperada após purificação através de cromatografia rápida em sílica-gel.

Síntese ilustrativa de terc-butil éster do ácido (S)-3-metil-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-piperazina-1-carboxílico

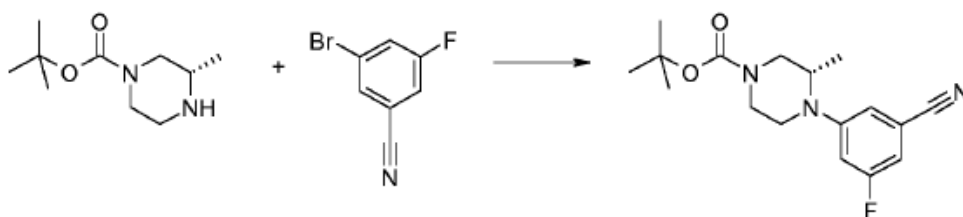


[00204] Um frasco é carregado com terc-butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico (50 mg, 0,25 mmol, 1 eq.), 5-bromometilindazol (58 mg, 0,27 mmol, 1,1 eq.), Pd(OAc)₂ (3 mg, 0,015 mmol, 0,06 eq.), NaOtBu (36 mg, 0,38 mmol, 1,5 eq.) e tolueno. A mistura de reação é desgaseificada com N₂ e P(tBu)₃ (solução 1M em tolueno, 30 µL, 0,03 mmol, 0,12 eq.) é adicionado. A mistura de reação é aquecida a 105°C de um dia para o outro, filtrada em celpure P65, lavada com EtOAc e DCM. O filtrado é concentrado a vácuo e purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com Heptano/EtOAc 100/0 a 70/30) para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 330; m/z PM (obsd): 331 (M+H).

1.2.2.1.4. Método A2e (Pd₂(dba)₃/Xantphos)

[00205] Um frasco é carregado com piperazina N-Boc protegida (1 eq.), derivado de bromo (0,67 eq. a 1,1 eq.), uma base (Cs₂CO₃, 2 eq. ou NaOtBu, 1,4 eq.), Xantphos (0,12 eq.) e um solvente (tolueno ou dioxana). A mistura de reação é desgaseificada com N₂ e Pd₂(dba)₃ (0,06 eq.) é adicionado. A mistura de reação é aquecida a 115°C por 4,5 h e é ou filtrada em celpure P65 ou submetida a processamento com água/EtOAc. O filtrado é concentrado a vácuo para fornecer a arilpiperazinas esperada após purificação através de cromatografia rápida em sílica-gel.

Síntese ilustrativa de terc-butil éster do ácido (S)-4-(3-ciano-5-flúor-fenil)-3-metil-piperazina-1-carboxílico

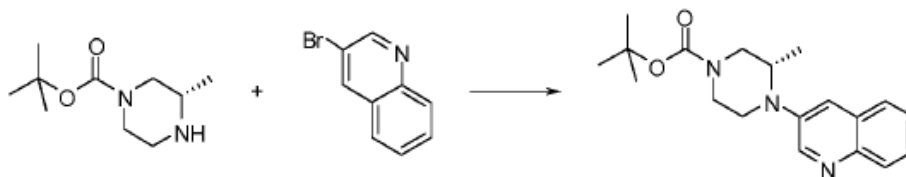


[00206] Um frasco é carregado com terc-butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico (100 mg, 0,50 mmol, 1 eq.), 3-bromo-5-flúor-benzonitrila (110 mg, 0,55 mmol, 1,1 eq.), NaOtBu (67 mg, 0,7 mmol, 1,4 eq.), Xantphos (35 mg, 0,06 mmol, 0,12 eq.) e tolueno (2 mL). A mistura de reação é desgaseificada com N₂ e Pd₂(dba)₃ (27 mg, 0,03 mmol, 0,06 eq.) é adicionado. A mistura de reação é aquecida a 115° C por 4,5 h e filtrada em celpure P65. O filtrado é concentrado a vácuo e purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluyendo com Heptano/EtOAc 100/0 a 80/20) para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 319; m/z PM (obsd): 320 (M+H).

1.2.2.1.5 Método A2f(Pd₂(dba)₃/DavePhos)

[00207] Um frasco é carregado com piperazina N-Boc protegida (1 eq.), derivado de bromo (1,1 eq.), DavePhos (0,12 eq.), NaOtBu (1,2 eq.) e tolueno. A mistura de reação é desgaseificada com N₂ e Pd₂(dba)₃ (0,06 eq.) é adicionado. A mistura de reação é aquecida a 90-100° C por 2 h – 20 h e filtrada em celpure P65. O filtrado é concentrado a vácuo para fornecer a arilpiperazinas esperada após purificação através de cromatografia rápida em sílica-gel.

Síntese ilustrativa de terc-butil éster do ácido (S)-3-metil-4-quinolin-3-il-piperazina-1-carboxílico

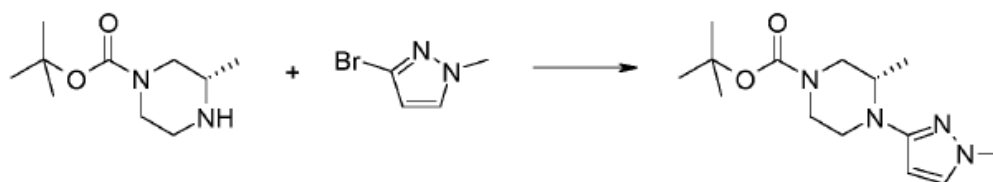


[00208] Um frasco é carregado com terc-butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico (100 mg, 0,50 mmol, 1 eq.), 3-

bromoquinoleína (114 mg, 0,55 mmol, 1,1 eq.), DavePhos (24 mg, 0,06 mmol, 0,12 eq.), NaOtBu (58 mg, 0,60 mmol, 1,2 eq.) e tolueno (2 mL). A mistura de reação é desgaseificada com N₂ e Pd₂(dba)₃ (27 mg, 0,03 mmol, 0,06 eq.) é adicionado. A mistura de reação é aquecida a 95° C de um dia para o outro e filtrada em celpure P65. O filtrado é concentrado a vácuo e purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com Heptano/EtOAc 100/0 a 70/30) para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 327; m/z PM (obsd): 328 (M+H).

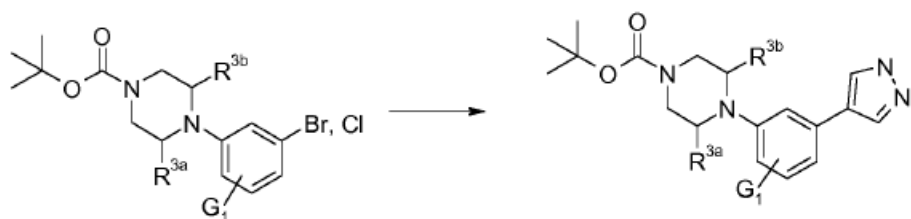
1.2.2.1.6 Método A2g (Pd₂(dba)₃/Xphos

Síntese ilustrativa de terc-butil éster do ácido (S)-3-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piperazina-1-carboxílico



[00209] Um frasco é carregado com terc-butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico (500 mg, 2,5 mmol, 1 eq.), 3-bromo-1-metil-1H-pirazol (442 mg, 2,75 mmol, 1,1 eq.), NaOtBu (288 mg, 3 mmol, 1,2 eq.), Xphos (143 mg, 0,3 mmol, 0,12 eq.) e tolueno (15 mL). A mistura de reação é desgaseificada com N₂ e Pd₂(dba)₃ (137 mg, 0,15 mmol, 0,06 eq.) é adicionado. A mistura de reação é aquecida a 105°C de um dia para o outro, extinta com solução de NaHCO₃, extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro e concentradas a vácuo. O resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com Heptano/EtOAc 100/0 a 50/50) para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 280; m/z PM (obsd): 281 (M+H).

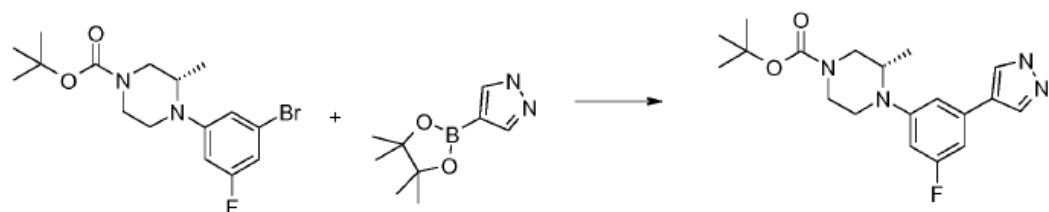
1.2.2.2 Método A3: reação Suzuki



$G_1 = \text{H, C ou F}$

[00210] Uma solução de Na_2CO_3 (3 eq.) em água é adicionada a uma mistura de derivado de halogênio (1 eq., obtido através de qualquer método A2), éster borônico (2 eq.) e dioxana desgaseificada com argônio. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,2 eq.) é adicionado e a reação é agitada a 140°C em um reator de micro-ondas por 30 min a 45 min. A mistura de reação é despejada em água e DCM. A camada orgânica é lavada com água e concentrada a vácuo para fornecer a arilpiperazina esperada ((usada como é ou purificada através de cromatografia rápida em sílica-gel).

Síntese ilustrativa de terc-butil éster do ácido (S)-4-[3-flúor-5-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-metil-piperazina-1-carboxílico



[00211] Uma solução de Na_2CO_3 (771 mg, 4,02 mmol, 3 eq.) em água (4 mL) é adicionada a uma mistura de terc-butil éster do ácido ((S)-4-(3-bromo-5-flúor-fenil)-3-metil-piperazina-1-carboxílico (500 mg, 1,34 mmol, 1 eq.), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (520 mg, 2,68 mmol, 2 eq.) e dioxana (8 mL) desgaseificada com argônio. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (219 mg, 0,27 mmol, 0,2 eq.) é adicionado, e a reação é agitada a 140°C em um reator de micro-ondas por 40 min. A mistura de reação é despejada em 50 mL de água e 50 mL de DCM e extraída. A camada orgânica é lavada com água e concentrada a vácuo para fornecer o produto esperado usado na etapa de reação

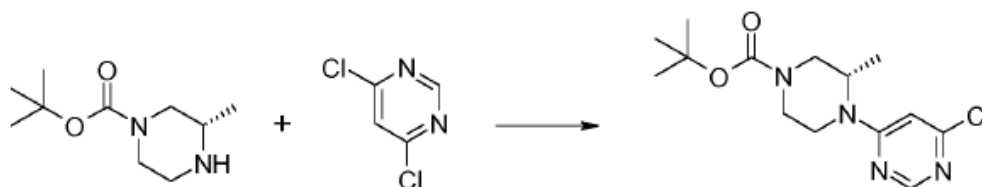
seguinte sem purificação adicional. LCMS: PM (calc): 360; m/z PM (obsd): 361 (M+H).

1.2.2.3 Método A4: S_NAr com NBoc-piperazina



[00212] Um frasco é carregado com derivado de cloreto de arila (1 eq.), terc-butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico (1 a 1,6 eq.), uma base (Et₃N ou DIPEA, 1 a 3 eq.) e um solvente (DCM, DMF, THF ou MeCN). A mistura de reação é aquecida (60°C-120°C) por 1,5 h a 5 dias. O processamento apropriado (concentração a vácuo ou processamento aquoso extraíndo com EtOAc) seguido por purificação através de cromatografia rápida em sílica-gel fornece a arilpiperazinas esperada.

Síntese ilustrativa de terc-butil éster do ácido (S)-4-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazina-1-carboxílico



[00213] Um frasco é carregado com 4,6-dicloropirimidina (3,55 g, 23,83 mmol, 1 eq.), terc-butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico (5 g, 25,02 mmol, 1,05 eq.), Et₃N (3,35 mL, 23,83 mmol, 1 eq.) e CH₃CN (70 mL). A mistura de reação é aquecida a 120° C por 1,5 h, concentrada a vácuo e o resíduo é absorvido em EtOAc, lavado com uma solução de NH₄Cl saturada, seco em MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado a vácuo. O resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com Heptano/EtOAc 90/10 a 80/20) para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 323; m/z PM (obsd): 313-315 (M+H).

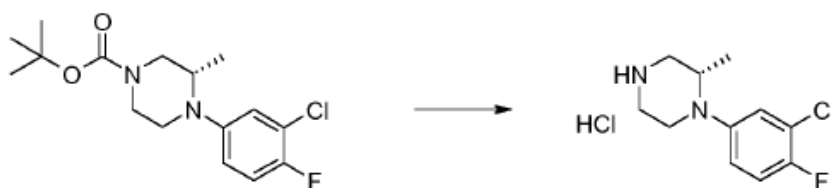
1.2.2.4 Método A5: desproteção NBoc



1.2.2.4.1 Método A5a (HCl)

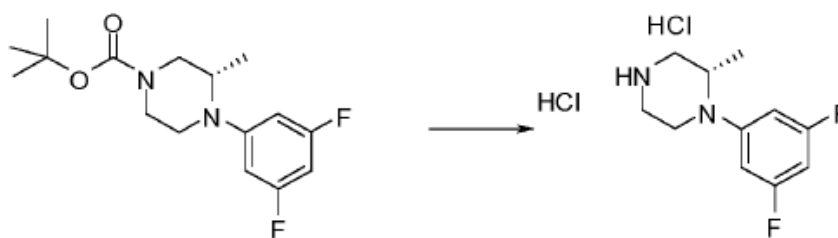
[00214] Um frasco é carregado com derivado de N-terc-butoxicarbonila (1 eq.), HCl 4N em dioxana (10 a 40 eq.) é adicionado. A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 1 h a 2 dias. Se um precipitado é formado, ele é filtrado e lavado com Et₂O ou CH₃CN, de outra maneira, a mistura de reação é concentrada a vácuo. Ambos processamentos forneceram a arilpiperazinas esperada como sal de cloridrato.

Síntese ilustrativa de Int 198



[00215] Um frasco é carregado com derivado de N-terc-butoxicarbonila (4,06 g, 12,35 mmol, 1 eq.), HCl 4N em dioxana (100 mL, 400 mmol, 32 eq.) é adicionado. A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro e concentrada a vácuo. O resíduo é triturado em Et₂O, filtrado e seco a vácuo para fornecer o produto esperado como sal de cloridrato. LCMS: PM (calc): 229; m/z PM (obsd): 229-231 (M+H).

Síntese ilustrativa de (2S)-1-(3,5-difluorfenil)-2-metil-piperazina (Int 207)

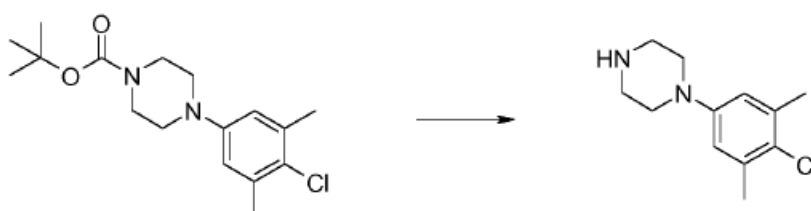


[00216] Um frasco é carregado com terc-butil éster do ácido (S)-4-(3,5-difluór-fenil)-3-metil-piperazina-1-carboxílico (64 g, 0,204 mol, 1 eq.) e acetonitrila (191 mL). HCl 4N em dioxana (255 mL, 1,018 mmol, 5 eq.) é adicionado a 0o C e a mistura de reação é agitada a 0° C por 1,5 h, então em temperatura ambiente por 3,5 h. O precipitado é filtrado, lavado com acetonitrila e Et₂O, suspenso em uma mistura de acetonitrila/Et₂O (300 mL/100 mL) e agitado em temperatura ambiente de um dia para o outro. A suspensão é filtrada; o precipitado é lavado novamente com acetonitrila e Et₂O e seco a vácuo para fornecer o sal de cloridrato de arilpiperazinas esperado. LCMS: PM (calc): 212/ m/z PM (obsd): 213 (M+H).

1.2.2.4.2 Método A5b (HCl + processamento básico)

[00217] A uma solução de derivado de N-terc-butoxicarbonila (1 eq.) em acetonitrila ou DCM é adicionado HCl 4N em dioxana (10 a 40 eq.). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 1 h a 2 dias, concentrada a vácuo e o resíduo é absorvido em água e EtOAc ou DCM. A camada aquosa é separada e basificada (ou com solução de NaOH 1N ou com solução de Na₂CO₃ ou NaHCO₃ saturada) e extraída com EtOAc ou DCM. As camadas orgânicas combinadas são secas em Na₂SO₄ anidro (ou MgSO₄), filtradas e concentradas a vácuo para fornecer a arilpiperazinas esperada.

Síntese ilustrativa de Int 278



[00218] Derivado de N-terc-butoxicarbonila (632 mg, 2,88 mmol, 1 eq.) é agitado em HCl 4N em dioxana (6 mL) em temperatura ambiente por 3 horas. A mistura de reação é diluída com água, uma solução de NaHCO₃ saturada é adicionada e a camada aquosa é extraída com DCM várias vezes. As camadas orgânicas combinadas são secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 224; m/z PM (obsd): 225-227 (M+H).

1.2.2.4.3 Método A5c (TFA + processamento básico)

[00219] Um frasco é carregado com derivado de N-terc-butoxicarbonila (1 eq.) e uma mistura de DCM-TFA (5/1). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 2 h a 3 h, concentrada a vácuo. O resíduo é absorvido em solução de Na₂CO₃ saturada e extraído com EtOAc e EtOAc/n-BuOH. As camadas orgânicas combinadas são secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo para fornecer a arilpiperazinas esperada.

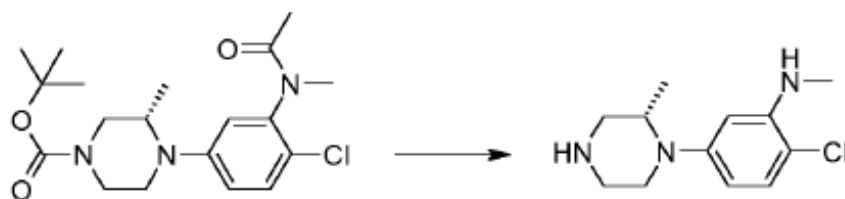
Síntese ilustrativa de Int 259



[00220] Um frasco é carregado com derivado de N-terc-butoxicarbonila (320 mg, 0,97 mmol, 1 eq.), DCM (5 mL) e TFA (1 mL). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 2 h, concentrada a vácuo. O resíduo é absorvido em uma solução de Na₂CO₃ saturada e extraída com EtOAc e EtOAc/n-BuOH. As camadas orgânicas combinadas são secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 230; m/z PM (obsd): 231 (M+H).

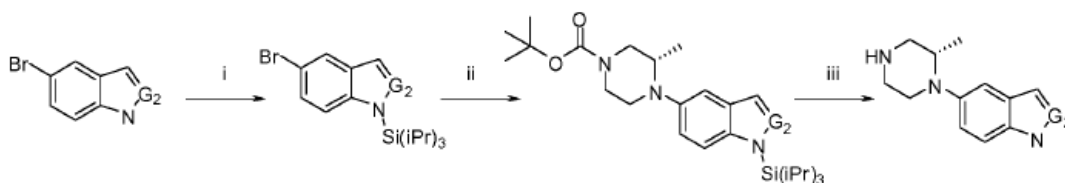
1.2.2.4.4 Método A5e (H₂SO₄). Desproteção Boc e acetonitrila

Síntese ilustrativa de Int 193



[00221] Um frasco é carregado com derivado de N-terc-butoxicarbonila (60 mg, 0,16 mmol, 1,0 eq.) e água (1 mL) e ácido sulfúrico concentrado (0, 2 mL) é adicionado. A mistura de reação é agitada a 80°C por 16 h. Uma solução de NaOH aquosa é adicionada até que o pH atinja 13 e a fase aquosa é extraída 3 vezes com DCM. As fases orgânicas combinadas são secas em MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 239; m/z PM (obsd): 240 (M+H).

1.2.2.5 Método A6: com grupo de proteção TIPS



em que G₂ = C ou N

Etapa i)

[00222] A uma solução do derivado de bromo heteroarila (1 eq.) em THF a 0°C é adicionado em porções NaH (50% em óleo, 2 eq.). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 1 h, esfriada para 0°C e uma solução de cloreto de tri-isopropilsilila (1,2 eq.) em THF é adicionado em gotas. A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O resíduo é dividido entre água e EtOAc, a camada orgânica é seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada a vácuo. Purificação através de cromatografia rápida em sílica-gel fornece o derivado de tri-isopropilsilila esperado.

Etapa ii)

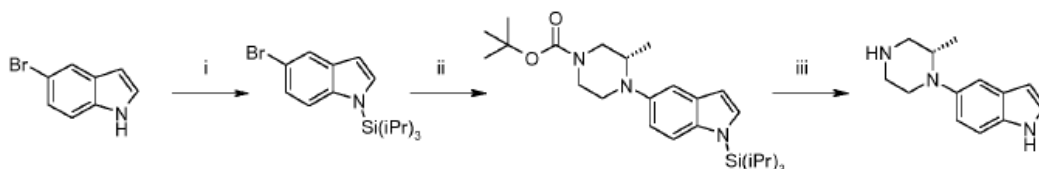
[00223] Um frasco é carregado com derivado de bromo (1 eq.), terc-butyl éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico (1,15 eq.), Na-

OtBu (1,7 eq.) e tolueno. A mistura de reação é desgaseificada com N₂ e PdCl₂[P(o-Tol)₃]₂ (0,05 eq.) é adicionado. A mistura de reação é aquecida a 110° C de um dia para o outro, extinta através de adição de água, extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer a NBoc-arilpiperazina esperada.

Etapa iii)

[00224] A uma solução de NBoc-arilpiperazina (1 eq.) em DCM é adicionado TFA (50 eq.). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro e concentrada a vácuo. O resíduo é absorvido em EtOAc e solução de NaHCO₃ saturada e extraído com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo para fornecer a NH-arilpiperazina esperada.

Síntese ilustrativa de Int 257



Etapa i) 5-Bromo-1-(tri-isopropilsilil)-1H-indol

[00225] A uma solução de 5-bromo-1H-indol (1,96 g, 10 mmol, 1 eq.) em THF (80 mL) a 0°C é adicionada NaH em porções (50% em óleo, 1 g, 20 mmol, 2 eq.). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 1 h, esfriada para 0o C e uma solução de cloreto de tri-isopropilsilila (2,3 g, 12 mmol, 1,2 eq.) em THF (10 mL) é adicionada em gotas. A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O resíduo é dividido entre água e EtOAc, a camada orgânica é seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada a vácuo. Purificação através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com Heptano/EtOAc 100/0 a 50/50) fornece o derivado de tri-

isopropilsilila esperado. LCMS: PM (calc): 352; m/z PM (obsd): 352-354 (M+H).

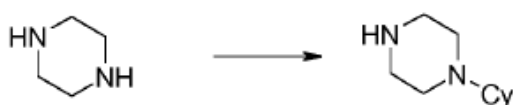
Etapa ii) terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-4-(1-tri-isopropilsilil)-1H-indol-5-il)-piperazina-1-carboxílico

[00226] Um frasco é carregado com derivado de tri-isopropilsilila (1,4 g, 3,5 mmol, 1 eq.), terc-butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico (800 mg, 4 mmol, 1,15 eq.), NaOtBu (576 mg, 6 mmol, 1,7 eq.) e tolueno (25 mL). A mistura de reação é desgaseificada com N₂ e PdCl₂[P(o-Tol)₃]₂ (160 mg, 0,2 mmol, 0,05 eq.) é adicionado. A mistura de reação é aquecida a 110° C de um dia para o outro, extinta através da adição de água, extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com Heptano/EtOA 100/0 a 50/50) para fornecer a NBoc-arilpiperazina esperada. LCMS: PM (calc): 472; m/z PM (obsd): 473 (M+H).

Etapa iii) 5-((S)-2-Metil-piperazin-1-il)-1H-indol

[00227] A uma solução de NBoc-arilpiperazina (370 mg, 0,79 mmol, 1 eq.) em DCM (30 mL) é adicionado TFA (3 mL). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro e concentrada a vácuo. O resíduo é absorvido em EtOAc e solução de NaHCO₃ saturada e extraído com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 215; m/z PM (obsd): 216 (M+H).

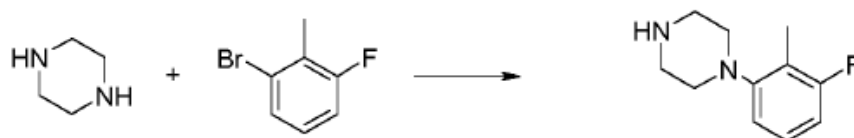
1.2.2.6. Método A7: reação Buchwald com NH-piperazina



[00228] Um frasco é carregado com derivado de bromoarila (1 eq.), piperazina (4-6 eq.), BINAP (0,06-0,22 eq.), NaOtBu (1,4-2,5 eq.) e

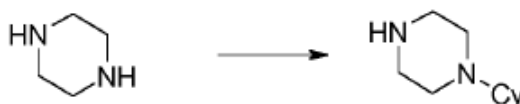
tolueno. A mistura de reação é desgaseificada com N_2 e $Pd_2(dba)_3$ (0,03-0,11 eq.) é adicionado. A mistura de reação é aquecida a 100-110°C por 2 h – 20 h. A mistura de reação é extraída com solução de HCl 1N. A camada aquosa é basificada com solução de NaOH 2N e extraída com EtOAc ou DCM. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secas (em Na_2SO_4 ou $MgSO_4$ anidro), filtradas e concentradas a vácuo para fornecer a arilpiperazinas esperada usada sem purificação adicional.

Síntese ilustrativa de Int 266



[00229] Um frasco é carregado com 1-bromo-3-flúor-2-metilbenzeno (189 mg, 1 mmol, 1 eq.), piperazina (517 mg, 6 mmol, 6 eq.), BINAP (37 mg, 0,06 mmol, 0,06 eq.), NaOtBu (135 mg, 1,4 mmol, 1,4 eq.) e tolueno (2 mL). A mistura de reação é desgaseificada com N_2 e $Pd_2(dba)_3$ (27 mg, 0,03 mmol, 0,03 eq.) é adicionado. A mistura de reação é aquecida a 110°C de um dia para o outro. A mistura de reação é extraída com solução de HCl 1N. A camada aquosa é basificada com solução de NaOH 2N e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secas em $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas a vácuo para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 194; m/z PM (obsd): 195 (M+H).

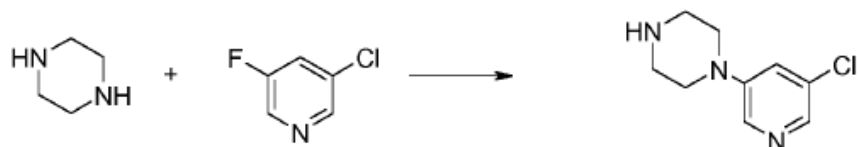
1.2.2.7 Método A8: *SNAr* com NH-piperazina



[00230] Um frasco é carregado com derivado de fluoreto de arila (1 eq.), piperazina (2-8 eq.), K_2CO_3 (1,5-2,6 eq.) e um solvente (dioxana, DMSO). A mistura de reação é aquecida a 100°C por 1-3 dias, diluída com água e extraída com EtOAc ou DCM. As camadas orgânicas

combinadas são lavadas com água e salmoura, secas (em Na_2SO_4 e MgSO_4 anidro), filtradas e concentradas a vácuo para fornecer a arilpiperazina esperada usada sem purificação adicional.

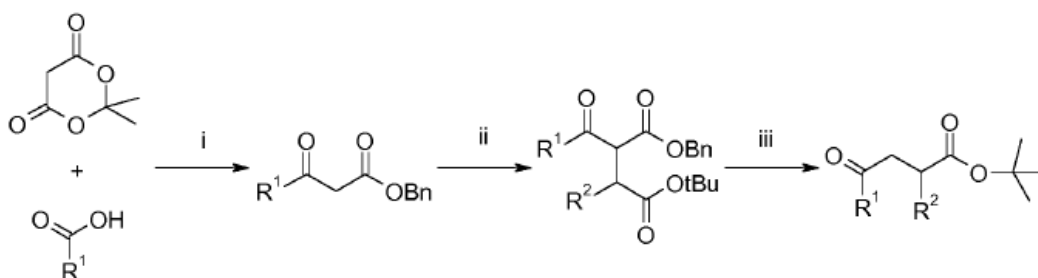
Síntese ilustrativa Int 269



[00231] Um frasco é carregado com 3-cloro-5-flúor-piridina (195 mg, 1,5 mmol, 1 eq.), piperazina (1,03 g, 12,0 mmol, 8 eq.), K_2CO_3 (553 mg, 4,0 mmol, 2,6 eq.) e um solvente dioxana seca (5 mL). A mistura de reação é aquecida a 100°C por 3 dias, diluída com água e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secas em MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas a vácuo para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 198; m/z PM (obsd): 198-200 (M+H).

1.2.3. Métodos gerais C: preparação de cetoéster

1.2.3.1. Método C1: de ácido de Meldrum



Etapa i)

[00232] A uma solução de ácido carboxílico (1 eq.) em DCM a 0°C sob atmosfera de N_2 é adicionado em porções DMAP (1,5 eq.), então 2,2-dimetil-[1,3]dioxana-4,6-diona (1,1 eq.), então EDC.HCl (1,2 eq.). Após 10 min a 0°C , a mistura de reação é aquecida para temperatura ambiente e agitada por 4 h. A mistura de reação é extinta com uma solução de KHSO_4 5%. A fase aquosa é extraída com DCM, as camadas orgânicas combinadas são lavadas com uma solução de KHSO_4

5%, água e salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo. Este resíduo é absorvido em tolueno anidro e álcool de benzila (1,1 eq.) é adicionado. A mistura de reação é agitada a 120° C por 16 h a 20 h, concentrada a vácuo e purificada através de cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer o β-cetoéster esperado.

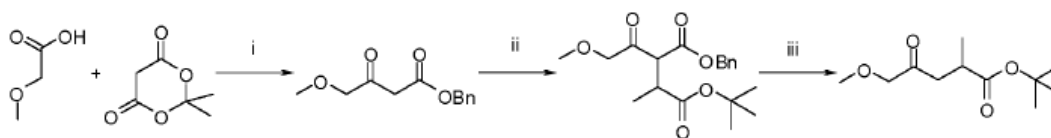
Etapa ii)

[00233] A uma solução de β-cetoéster (1 eq.) em MEK são adicionados K₂CO₃ (2 eq.), NaI (0,1 eq.) e derivado de bromo (1 eq.). A mistura de reação é agitada a 90° C por 6 h até 16 h e esfriada para temperatura ambiente. Água é adicionada, a mistura de reação é acidificada para pH 8 e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer o γ-cetoéster esperado.

Etapa iii)

[00234] A uma solução de γ-cetoéster (1 eq.) em MeOH (ou EtOH) são adicionados Pd(OH)₂/C (0,01 eq.) e ciclo-hexano (10-50 eq.). A mistura de reação é agitada a 70-80°C por 19 h. A mistura de reação é filtrada em celpure P65 e o filtrado é concentrado a vácuo. O resíduo é usado desta maneira ou é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer o γ-cetoéster esperado.

Síntese ilustrativa de Int 158



Etapa i) Benzil éster do ácido 4-metóxi-3-oxo-butírico

[00235] A uma solução de ácido metoxiacético (5,11 mL, 0,067 mol, 1 eq.) em DCM (160 mL) a 0°C sob atmosfera de N₂ é adicionado em porções DMAP (12,21 g, 0,100 mol, 1,5 eq.) então 2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (10,56 g, 0,073 mol, 1,1 eq.), então EDC.HCl

(15,32 g, 0,080 mol, 1,2 eq.). Após 10 min a 0° C, a mistura de reação é aquecida para temperatura ambiente e agitada por 4 h. A mistura de reação é extinta com uma solução de KHSO₄ 5%. A fase aquosa é extraída com DCM, as camadas orgânicas combinadas são lavadas com uma solução de KHSO₄ 5%, água e salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo. Este resíduo é absorvido em tolueno anidro (220 mL) e álcool de benzila (7,59 mL, 0,073 mol, 1,1 eq.) é adicionado. A mistura de reação é agitada a 120° C por 16 h, concentrada a vácuo e purificada através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com DCM 100%) para fornecer o β-cetoéster esperado. LCMS: PM (calc): 222; m/z PM (obsd): 245,3 (M+Na).

Etapa ii) 1-metil éster de 4-terc-butil éster do ácido 2-(2-metóxi-acetil)-3-benzil-succínico

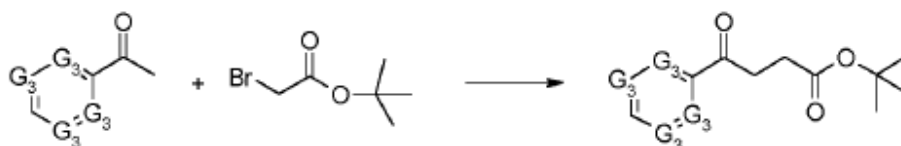
[00236] A uma solução de β-cetoéster (8,96 g, 0,040 mol, 1 eq.) em MEK (120 mL) são adicionados K₂CO₃ (11,14 g, 0,081 mol, 2 eq.), NaI (0,6 g, 0,004 mol, 0,1 eq.) e terc-butil éster do ácido 2-bromopropiônico (6,69 mL, 0,040 mol, 1 eq.). A mistura de reação é agitada a 90°C por 6 h e esfriada para a temperatura ambiente. Água é adicionada, a mistura de reação é acidificada para pH 8 e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com Heptano/EtOAc 100/0 a 50/50) para fornecer o γ-cetoéster esperado. LCMS: PM (calc): 350; m/z PM (obsd): 373,4 (M+Na).

Etapa iii) terc-Butil éster do ácido 5-metóxi-2-metil-4-oxo-pentanoico

[00237] A uma solução de γ-cetoéster (6,42 g, 0,018 mol, 1 eq.) em MeOH são adicionados Pd(OH)₂/C (0,642 g, 0,002 mol, 0,01 eq.) e ciclo-hexeno (93 mL, 0,916 mol, 50 eq.). A mistura de reação é agitada a 70°C por 19 h. A mistura de reação é filtrada em celpure P65, lavada

com MeOH e o filtrado é concentrado a vácuo. O resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com Heptano/EtOAc 100/0 a 70/30) para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 216; m/z PM (obsd): 239,3 (M+Na).

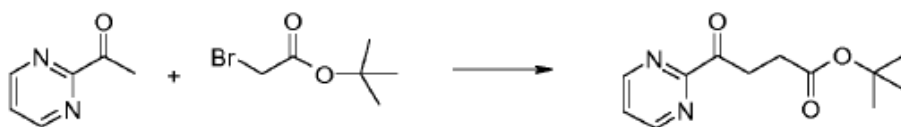
1.2.3.2. *Método C2: com bromoacetato de terc-butila*



G₃=C ou N

[00238] A uma solução do derivado de acetila (1 eq.) em THF e DMPU a 0°C sob atmosfera de N₂ é adicionado LiHMDS (solução 1M em THF, 1,2 eq.) em gotas. Após 15 min a 0°C, bromoacetato de terc-butila (1,5 eq.) é adicionado em gotas e a mistura de reação é agitada a 0°C por 3 h. A mistura de reação é extinta através de uma solução de NH₄Cl, a camada orgânica é separada e a camada aquosa é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secas em MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo. Purificação através de cromatografia rápida em sílica-gel fornece o γ-cetoéster esperado.

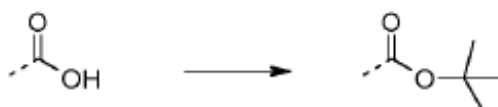
Síntese ilustrativa de Int 141



[00239] A uma solução de 2-acetil pirimidina (2 g, 16,38 mmol, 1 eq.) em THF e DMPU a 0°C sob atmosfera de N₂ é adicionado LiHMDS (solução 1M em THF, 19,6 mL, 19,65 mmol, 1,2 eq.) em gotas. Após 15 min a 0°C, bromoacetato de terc-butila (3,96 mL, 24,65 mmol, 1,5 eq.) é adicionado em gotas e a mistura de reação é agitada a 0°C por 3 h. A mistura de reação é extinta por uma solução saturada de NH₄Cl, a camada orgânica é separada e a camada aquosa é extraída

com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secas em MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas a vácuo. Purificação através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluyendo com Heptano/EtOAc 80/20 a 50/50) fornece o produto esperado. LCMS: PM (calc): 236; m/z PM (obsd): 237 (M+H).

1.2.3.3. Método C3: esterificação



[00240] Um frasco de pressão de vidro é carregado com o ácido carboxílico (1 eq.), DCM e H_2SO_4 concentrado (0,1 eq.). Ele é tampado e pesado desta maneira. Ele é então esfriado para -45°C , o frasco é aberto e isobuteno é borbulhado na mistura de reação fria por aproximadamente 5 min. O frasco é tampado e pesado. O processo é repetido até que o peso esperado de isobuteno seja obtido (5 eq.). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 4 dias, então o frasco é esfriado para -45°C antes da abertura. Uma solução a NaHCO_3 saturada é adicionada em porções e a agitação vigorosa mantida por 30 min. A camada orgânica é separada; a camada aquosa é extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas em MgSO_4 anidro e concentradas a vácuo (com um vácuo mínimo de 50 mbar) para fornecer o γ -cetoéster esperado.

Síntese ilustrativa de Int 171



[00241] Um frasco de pressão de vidro é carregado com ácido 2-metil-4-oxo-hexanoico (Kato e outros, 2003) (7,3 g, 50,6 mmol, 1 eq.), DCM (40 mL) e H_2SO_4 concentrado (270 μL , 5,06 mmol, 0,1 eq.). O frasco é tampado e pesado desta maneira. Ele é então esfriado para -45°C , o frasco é aberto e isobuteno é borbulhado na mistura de reação

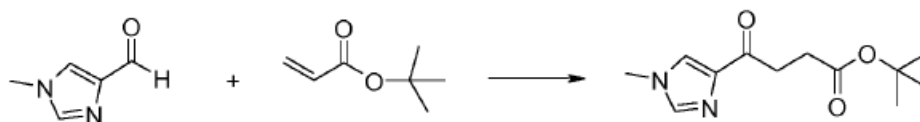
fria por aproximadamente 5 min. O frasco é tampado e pesado (11 g de isobuteno é são condensados). O processo é repetido até que o peso esperado de isobuteno seja obtido (14,2 g, 253,2 mmol, 5 eq.). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 4 dias, então o frasco é esfriado para -45°C antes da abertura. Uma solução de NaHCO_3 saturada é adicionada em porções, e a agitação vigorosa mantida por 30 min. A camada orgânica é separada; a camada aquosa é extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas em MgSO_4 anidro e concentradas a vácuo (com um vácuo mínimo de (50 mbar)) para fornecer o produto esperado.

1.2.3.4. *Método C4: reação Stetter*



[00242] Um frasco é carregado com aldeído (1 eq.), acrilato de éster de terc-butila (1 eq.), $\text{P}(\text{Bu})_3$ (1 eq.) e THF seco. O frasco é tampado e aquecido a 70°C por 2 até 16 h. A mistura de reação é dividida entre EtOAc e água. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas em MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas a vácuo para fornecer o γ -cetoéster esperado após purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel.

Síntese ilustrativa Int 181



[00243] A uma solução de 1-metil-1H-imidazol-4-carbaldeído (1 g, 9,1 mmol, 1,1 eq.) em THF (12 mL) é adicionado $\text{P}(\text{Bu})_3$ (2,16 mL, 8,7 mmol, 1,05 eq.) e a mistura de reação é aquecida a 50°C por 5 min. Acrilato de éster de terc-butila (1,2 mL, 8,3 mmol, 1 eq.) é adicionado e a mistura de reação é agitada a 80°C por 3 h. Acrilato de éster de terc-butila (0,3 mL, 0,25 eq.) é adicionado e este processo (aquecimento 3

h e adição de acrilato de éster de terc-butila) é repetido até que nenhuma evolução seja observada através de TLC (EtOAc) e UPLC/MS. A mistura de reação é concentrada a vácuo e o resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com Heptano/EtOAc 100/0 a 0/100) para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 238; m/z PM (obsd): 239 (M+H).

1.2.3.5. Método C5: através de abertura de epóxido



Etapa i)

[00244] A uma solução de alceno (1 eq.) em DCM a 0o C é adicionado m-CPBA (1,5 eq.) e a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. O precipitado branco é filtrado e lavado com DCM. O filtrado é lavado com uma solução saturada de NaHCO₃ saturada, salmoura, seca em MgSO₄ anidro e concentrada a vácuo. O resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer o epóxido esperado.

Etapa ii)

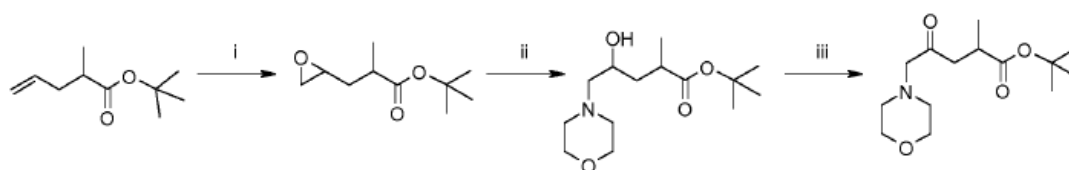
[00245] Um tubo vedado é carregado com epóxido (1 eq.), EtOH e amina secundária (1,5 eq.). Após aquecimento em refluxo por 3h30, a mistura de reação é concentrada a vácuo. O resíduo é absorvido em DCM, lavado com uma solução de NH₄Cl saturada, seco em MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado a vácuo para fornecer o aminoálcool esperado usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa iii)

[00246] Um frasco de dois gargalos, sob atmosfera de N₂, é carregado com DCM seco e (COCl)₂ (1,1 eq.). A mistura de reação é esfriada para -70°C, uma solução de DMSO (2,4 eq.) em DCM seco é adicionada em gotas e a mistura de reação é agitada a -70°C/-60°C por 45 min. Uma solução do aminoálcool (1 eq.) em DCM seco é adicionada

em gotas e a mistura de reação é agitada por 1 h a -60°C . Et_3N (5 eq.) é adicionado em gotas. A mistura de reação é agitada a -40°C por 30 min, então aquecida para temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. Água é adicionada, a camada orgânica é separada e lavada com salmoura, seca em MgSO_4 anidro e concentrada a vácuo. O resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer o γ -cetoéster esperado.

Síntese ilustrativa de Int 188



Etapa i) terc-Butil éster do ácido 2-metil-3-oxiranil-propiónico

[00247] A uma solução de Int 148 (2 g, 11,8 mmol, 1 eq.) em DCM (20 mL) a 0°C é adicionado m-CPBA (3,05 g, 17,7 mmol, 1,5 eq.) e a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. O precipitado branco é filtrado e lavado com DCM. O filtrado é lavado com uma solução de NaHCO_3 saturada, salmoura, seca em MgSO_4 anidro e concentrada a vácuo. O resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com Heptano/ EtOAc 100/0 a 80/20) para fornecer o epóxido esperado.

Etapa ii) terc-Butil éster do ácido 4-hidróxi-2-metil-5-morfolin-4-il-pentanoico

[00248] Um tubo vedado é carregado com o epóxido obtido na etapa anterior (0,19 g, 1,02 mmol, 1 eq.), EtOH (3 mL) e morfolina (0,134 mL, 1,53 mmol, 1,5 eq.). Após aquecimento em refluxo por 3h30, a mistura de reação é concentrada a vácuo. O resíduo é absorvido em DCM, lavado com uma solução de NH_4Cl saturada, seco em MgSO_4 anidro, filtrado e concentrado a vácuo para fornecer o aminoálcool esperado usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

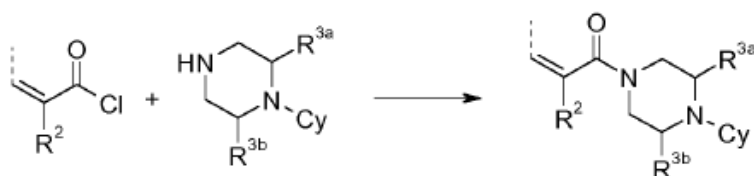
Etapa iii) terc-Butil éster do ácido 2-metil-5-morfolin-4-il-4-oxo-

pentanoico

[00249] Um frasco de dois gargalos, sob atmosfera de N_2 , é carregado com DCM seco (5 mL) e $(COCl)_2$ (0,153 mL, 1,81 mmol, 1,1 eq.). A mistura de reação é esfriada para $-70^\circ C$, uma solução de DMSO (0,281 mL, 3,96 mmol, 2,4 eq.) em DCM seco (0,5 mL) é adicionada em gotas e a mistura de reação é agitada a $-70^\circ C/-60^\circ C$ por 45 min. Uma solução do aminoálcool obtido na etapa anterior (0,450 g, 1,65 mmol, 1 eq.) em DCM seco (2 mL) é adicionado em gotas e a mistura de reação é agitada por 1 h a $-60^\circ C$. Et_3N (1,19 mL, 8,24 mmol, 5 eq.) é adicionado em gotas. A mistura de reação agitada a $-40^\circ C$ por 30 min, então aquecida para temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. Água é adicionada, a camada orgânica é separada e lavada com salmoura, seca em $MgSO_4$ anidro e concentrada a vácuo. O resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluído com DCM/acetona 90/10) para fornecer o produto esperado.

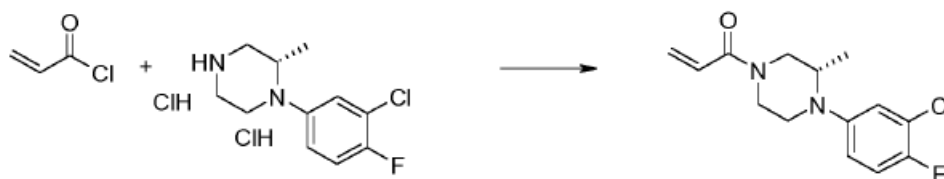
1.2.4. Método geral D: preparação de cetoamida

1.2.4.1. Método D1: preparação de acrilamida



1.2.4.1.1. Método D1a:

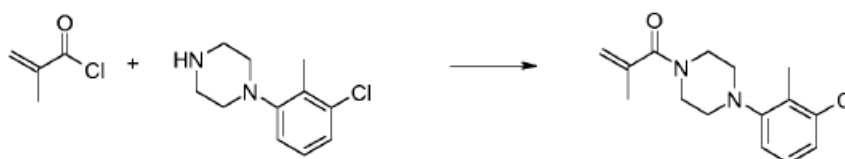
[00250] A uma solução de piperazina (1 eq.) em $EtOAc/NaHCO_3$ aq. sat. (2/1 v/v) a $0^\circ C$ é adicionado em gotas o derivado de cloreto de acrilóila (1.1 eq.). A mistura de reação é agitada a $0^\circ C$ por 30 min, então temperatura ambiente por 1 h. A camada orgânica é separada. A camada aquosa é extraída com $EtOAc$ e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, salmoura e secas em $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas a vácuo para fornecer a acrilamida esperada (usada desta maneira ou purificada através de cromatografia rápida em sílica-gel).

Síntese ilustrativa de Int 006

[00251] A uma solução de bicloridrato de (S)-1-(3-cloro-4-flúor-fenil)-2-metil-piperazina (2 g, 6,63 mmol, 1 eq.) em EtOAc/NaHCO₃ aq. sat. (60 mL/30 mL) a 0°C é adicionado em gotas cloreto de acrilóila em gotas (0,595 mL, 7,29 mmol, 1,1 eq.). A mistura de reação é agitada a 0o C por 30 min, então temperatura ambiente por 1 h. A camada orgânica é separada. A camada aquosa é extraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, salmoura e secas em MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 283; m/z PM (obsd): 283-285 (M+H).

1.2.4.1.2 Método D1b

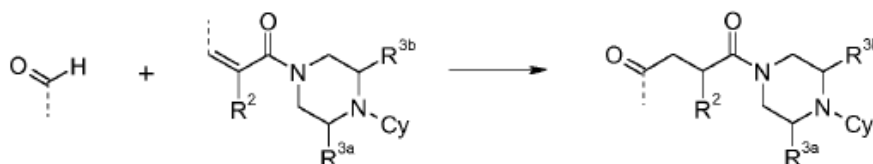
[00252] A uma solução de piperazina (1 eq.) e Et₃N (1,5 eq.) em DCM a 0°C é adicionado em gotas o derivado de cloreto de acrilóila (1,5 eq.). A mistura de reação é agitada a 0°C por 1 h e deixada atingir temperatura ambiente. Água e DCM são adicionados, a camada orgânica é separada. A camada aquosa é extraída com DCM, as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura e secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo para fornecer a acrilamida esperada após purificação através de cromatografia rápida em sílica-gel.

Síntese ilustrativa de Int 009

[00253] A uma solução de 1-(3-cloro-2-metil-fenil)-piperazina (2,06

g, 9,8 mmol, 1 eq.) e Et₃N (1,5 mL, 14,7 mmol, 1,5 eq.) em DCM a 0° C é adicionado em gotas cloreto de 2-metil-acrilóila (2,05 mL, 14,7 mmol, 1,5 eq.). A mistura de reação é agitada a 0° C por 1 h e deixada atingir a temperatura ambiente. Água e DCM são adicionadas, a camada orgânica é separada. A camada aquosa é extraída com DCM, as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura e secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com DCM/MeOH 100/0 a 90/10) para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 279; m/z PM (obsd): 279-281 (M+H).

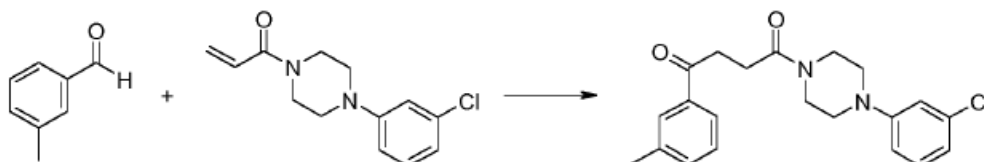
1.2.4.2. Método D2: reação Stetter



1.2.4.2.1. Método D2a (P(Bu)₃)

[00254] Um frasco é carregado com aldeído (1 eq.), acrilamida (0,95 eq.), P(Bu)₃ (1 eq.) e THF seco. O frasco é tampado e aquecido a 70°C por 2 h a 3 h. A mistura de reação é dividida entre EtOAc e água. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas em MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo para fornecer a γ-cetoamida esperada após purificação através de cromatografia rápida em sílica-gel.

Síntese ilustrativa de Int 095



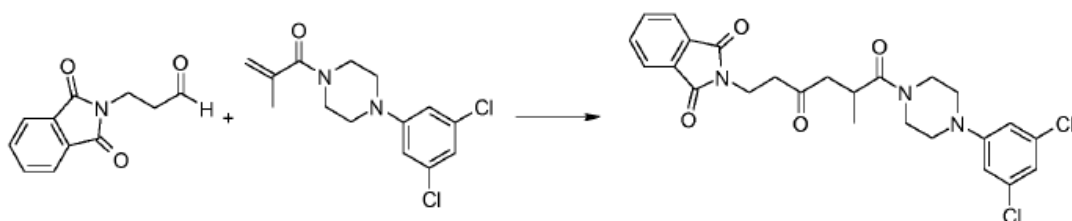
[00255] Um frasco é carregado com 3-metil-benzaldeído (0,141 mL, 1,2 mmol, 1 eq.), Int 005 (0,300 g, 1,2 mmol, 1 eq.), P(Bu)₃ (0,242 mL, 1,2 mmol, 1 eq.) e THF seco (2 mL). O frasco é tampado e aquecido a

70° C por 2 h. Mais P(Bu)₃ (15 µL, 0,05 eq.) e 3-metil-benzaldeído (10 µL, 0,1 eq.) são adicionados e o frasco é tampado e aquecido a 80° C por 2 h. A mistura de reação é dividida entre EtOAc e água. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas em MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com Heptano/EtOAc, de a partir de 100/0 a 0/100) para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 370; m/z MW (obsd): 371-373 (M+H).

1.2.4.2.2. Método D2b (catalisador de Rh)

[00256] Um frasco é carregado com tetrafluorborato de bis(1,5-ciclo-octadieno)ródio(I) (0,10 eq.), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (0,10 eq.), DCM seco e vedado com uma rolha. O frasco é evacuado e novamente cheio com H₂ (3 vezes) e a mistura de reação é agitada sob uma atmosfera de H₂. Depois de 3 h, os voláteis são removidos sob uma corrente de nitrogênio. O resíduo é combinado com acrilamida (1 eq.), aldeído (1,5 equiv.) e 1,2-dicloroetano em um frasco sob uma atmosfera de N₂. O frasco é vedado com uma tampa e aquecido a 100°C. Após 16 h, a mistura é concentrada a vácuo e purificada através de cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer a γ-cetoamida esperada.

Síntese ilustrativa de Int 021



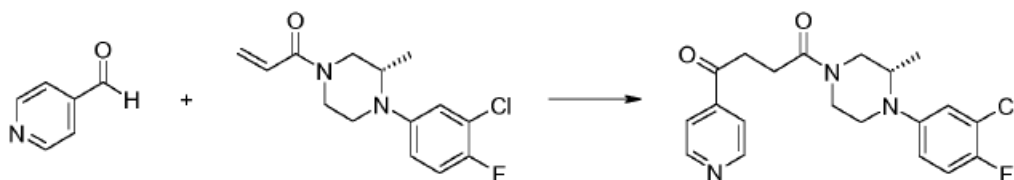
[00257] Um frasco é carregado com tetrafluorborato de bis(1,5-ciclo-octadieno)ródio(I) (0,054 g, 0,132 mmol, 0,10 eq.), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (0,056 g, 0,132 mmol, 0,10 eq.), DCM seco (2 mL) e vedado com uma rolha. O frasco é evacuado e novamente cheio com H₂ (3 vezes) e a mistura de reação é agitada sob uma atmosfera

de H₂. Depois de 3 h, os voláteis são removidos sob uma corrente de nitrogênio. O resíduo é combinado com Int 001 (0,397 g, 1,328 mmol, 1 eq.), 3-(1,3-dioxo-1,3-di-idroisoindol-2-il)-propionaldeído (0,406 g, 2,00 mmol, 1,5 equiv.) e 1,2-dicloroetano (2 mL) em um frasco sob uma atmosfera de N₂. O frasco é vedado com uma tampa e aquecido a 100° C. Após 2 dias, a mistura é concentrada a vácuo. O resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com Heptano/EtOAc 100/0 a 0/100, então DCM/MeOH 90/10) para fornecer Int 021. LCMS: PM (calc): 502, m/z PM (obsd): 502-504 (M+H).

1.2.4.2.3 Método D2c (NaCN)

[00258] Um frasco é carregado com aldeído (3 eq.) e DMF seco. NaCN (1,5 eq.) é adicionado e a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 5 min. Uma solução de acrilamida (1 eq.) em DMF seco é adicionada, o frasco é vedado e aquecido a 120° C por 3h30 e esfriado para temperatura ambiente. Uma solução de NaHCO₃ saturada e água são adicionadas à mistura de reação seguido por extração com EtOAc. A camada orgânica combinada é lavada com salmoura, seca em MgSO₄ anidro, filtrada, concentração a vácuo e purificada através de cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer a γ -cetoamida esperada.

Síntese ilustrativa de Int 060



[00259] Um frasco é carregado com piridina-4-carbaldeído (0,227 g, 2,12 mmol, 3 eq.) e DMF seco (4 mL). NaCN (0,052 g, 1,06 mmol, 1,5 eq.) é adicionado e a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 5 min. Uma solução de Int 006 (0,200 g, 0,71 mmol, 1 eq.) em DMF seca (2 mL) é adicionada, o frasco é vedado e aquecido a 120°C por 3h30 e esfriado para temperatura ambiente. Uma solução

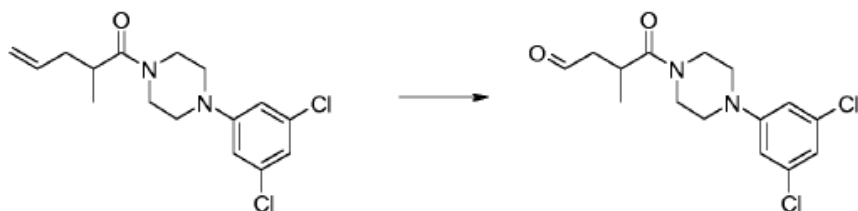
de NaHCO_3 saturada e água são adicionadas à mistura de reação seguido por extração com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas em MgSO_4 anidro, filtradas, concentradas a vácuo. O resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel eluindo com DCM/MeOH 100/0 a 98/2) para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 390; m/z MW (obsd): 390-392 (M+H).

1.2.4.3. Método D4: clivagem oxidativa



[00260] Um frasco é carregado com alceno (1 eq.), uma mistura de dioxana/água ou THF/água e OsO_4 (0,01-0,06 eq.). Após 15 min, NaIO_4 (2-4 eq.) é adicionado e a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 2 h até 20 h, combinada com água ou uma solução de NaHSO_3 e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas em MgSO_4 anidro, filtradas, concentradas a vácuo e purificadas através de cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer a γ -cetoamida esperada.

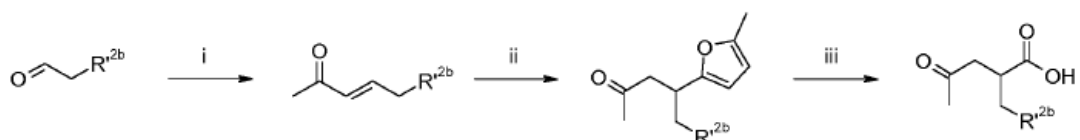
Síntese ilustrativa de Int 055



[00261] Um frasco é carregado com alceno Int 124 (4,95 g, 15,1 mmol), uma mistura de dioxana (100 mL) e água (20 mL) e OsO_4 (2,5% em peso em t-BuOH, 2,8 mL, 223 mmol, 0,015 eq.). Após 15 min, uma solução de NaIO_4 (6,61 g, 30,9 mmol, 2 eq.) em água (150 mL) é adicionada em gotas durante 10 minutos e a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, combina-

da com água (600 mL) e extraída com CHCl_3 (250 mL). A camada orgânica é lavada com salmoura, seca em MgSO_4 anidro, filtrada, concentrada a vácuo e purificada através de cromatografia em sílica-gel (eluindo com EtOAc/DCM 20/80) para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 329; m/z PM (obsd): 329-331 (M+H).

1.2.4.4. Método D5: através de oxidação de furano



Etapa i)

[00262] A uma solução de fosfonato (1,1 eq.) em EtOH é adicionado K_2CO_3 (1,2 eq.). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 2 h antes da adição do aldeído (1 eq.). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente (1 h até 3 h), diluída com EtOAc e filtrada em celpure P65. O filtrado é concentrado a vácuo. O resíduo é absorvido em EtOAc e lavado com uma solução de NH_4Cl saturada, uma solução de NaHCO_3 saturada, salmoura e seca em MgSO_4 anidro, filtrada, concentrada a vácuo e purificada através de cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer a α,β -cetona insaturada esperada.

Etapa ii)

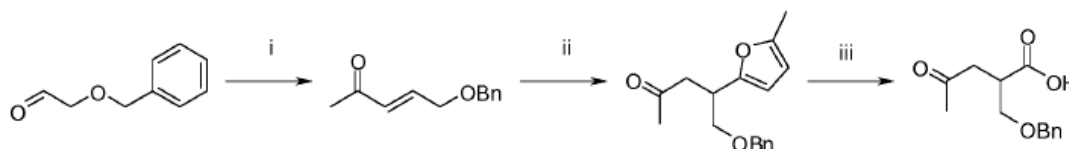
[00263] A uma solução da α,β -cetona insaturada obtida na etapa anterior (1 eq.) em MeOH seco são adicionados PdCl_2 (0,1 eq.) e 2-metilfurano (2 eq.). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 3 h até 24 h, diluída com EtOAc e filtrada em celpure P65. O filtrado é concentrado a vácuo e purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer e cetona esperada.

Etapa iii)

[00264] A uma solução de cetona obtida na etapa anterior (1 eq.) em Heptano/EtOAc/água (1/3/4) é adicionado NaIO_4 (7 eq.). A mistura de reação é agitada por 10 min, então $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0,02 eq.) é adicio-

nado. A mistura de reação é agitada por 30 min até 1h30, filtrada em celpure P65, lavada com MeCN e o filtrado é concentrado a vácuo. O resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer o γ -cetoácido esperado.

Síntese ilustrativa de Int 138



Etapa i)

[00265] A uma solução de fosfonato (14,22 g, 73,24 mmol, 1,1 eq.) em EtOH (150 mL) é adicionado K_2CO_3 (11 g, 79,90 mmol, 1,2 eq.). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 2 horas antes da adição de benziloxiacetaldeído (10 g, 66,59 mmol, 1 eq.). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 3 h, diluída com EtOAc e filtrada em celpure P65. O filtrado é concentrado a vácuo. O resíduo é absorvido em EtOAc e lavado com uma solução de NH_4Cl saturada, uma solução de $NaHCO_3$ saturada, salmoura e seca em $MgSO_4$ anidro, filtrada e concentrada a vácuo e purificada através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com Heptano/EtOAc 100/0 a 80/20) para fornecer a α,β -cetona insaturada esperada.

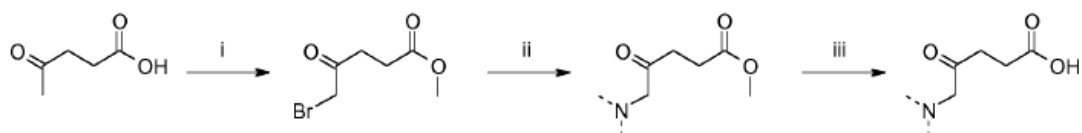
Etapa ii)

[00266] A uma solução da α,β -cetona insaturada obtida na etapa anterior (8,7 g, 45,73 mmol, 1 eq.) em MeOH seco (183 mL) são adicionados $PdCl_2$ (0,811 g, 0,457 mmol, 0,1 eq.) e 2-metilfurano (8,25 mL, 91,46 mmol, 2 eq.). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 3 h, diluída com EtOAc e filtrada em celpure P65. O filtrado é concentrado a vácuo e purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel eluindo com Heptano/EtOAc 100/0 a 85/15) para fornecer a cetona esperada.

Etapa iii)

[00267] A uma solução de cetona obtida na etapa anterior (1 g, 3,67 mmol, 1 eq.) em Heptano/EtOAc/água (6 mL/18 mL/24 mL) é adicionado NaIO₄ (5,48 g, 25,69 mmol, 7 eq.). A mistura de reação é agitada por 10 min, então RuCl₃.3H₂O (0,019 g, 0,073 mmol, 0,02 eq.) é adicionado. A mistura de reação é agitada por 1h15, filtrada em celpure P65, lavada com MeCN e o filtrado é concentrado a vácuo. O resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com DCM/MeOH 98/2 para 95/5) para fornecer o produto esperado (armazenado a 4°C).

1.2.4.5. Método D6: via α -bromo cetona



Etapa i)

[00268] A uma solução de ácido levulínico (1 eq.) em MeOH, salmoura (1 eq.) é adicionada em gotas. A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro e concentrada a vácuo. O resíduo é dividido entre água e Et₂O, o pH é ajustado para 8 usando uma solução de NaHCO₃ saturada. Após extração com Et₂O, as camadas orgânicas combinadas são secas em MgSO₄ anidro, filtradas, concentradas a vácuo e purificadas através de cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer o derivado de bromo esperado como um metil éster.

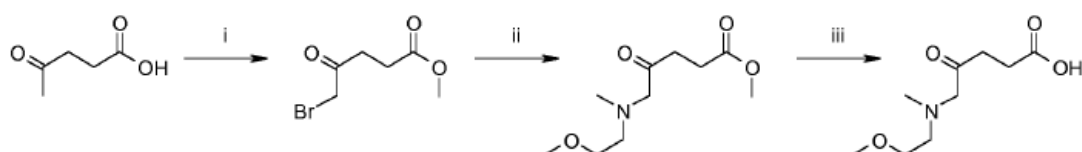
Etapa ii)

[00269] A uma solução do derivado de bromo obtido na etapa anterior (1 eq.) em MeOH são adicionados Et₃N (0 ou 1 eq.) e amina secundária (1 a 2 eq.). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 30 a 120 min e concentrada a vácuo. O resíduo é usado desta maneira ou purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer o derivado de aminoéster esperado.

Etapa iii)

[00270] Amino éster obtido na etapa anterior (1 eq.) é aquecido a 80° C com um excesso de solução de NaOH 1M por 2 a 3 h. Após hidrólise completa (seguido por HPLC/MS), a mistura de reação é acidificada e evaporada até secagem e o aminoácido bruto é usado desta maneira na etapa seguinte ou triturado em DMF para remover sais.

Síntese ilustrativa de Int 130



Etapa i) Metil éster do ácido 5-bromo-4-oxo-pentanoico

[00271] A uma solução de ácido levulínico (5 g, 43,1 mmol, 1 eq.) em MeOH (103 mL) sob atmosfera de N₂, bromo (2,2 mL, 43,1 mmol, 1 eq.) é adicionado em gotas. A solução resultante é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro e concentrada a vácuo. O resíduo é dividido entre água e Et₂O, o pH é ajustado para 8 usando uma solução de NaHCO₃ saturada. Após extração com Et₂O, as camadas orgânicas combinadas são secas em MgSO₄ anidro, filtradas, concentradas a vácuo e purificadas através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com iso-Hexano/EtOAc 100/0 a 50/50) para fornecer o derivado de bromo esperado como um metil éster.

Etapa ii) Metil éster do ácido 5-[(2-metóxi-etil)-metil-amino]-4-oxo-pentanoico

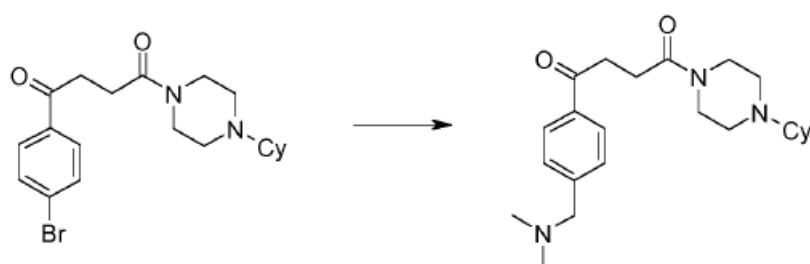
[00272] A uma solução do derivado de bromo obtido na etapa anterior (1 g, 4,78 mmol, 1 eq.) em MeOH (12,5 mL) são adicionados Et₃N (0,670 mL, 4,82 mmol, 1 eq.) e (2-metóxi-etil)-metil-amina (0,420 mL, 4,82 mmol, 1 eq.). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 2 h e concentrada a vácuo. O derivado de amino éster esperado é usado desta maneira na etapa seguinte.

Etapa iii) Ácido 5-[(2-metóxi-etil)-metil-amino]-4-oxo-pentanoico

[00273] Amino éster obtido na etapa anterior (1,75 g bruto suposto

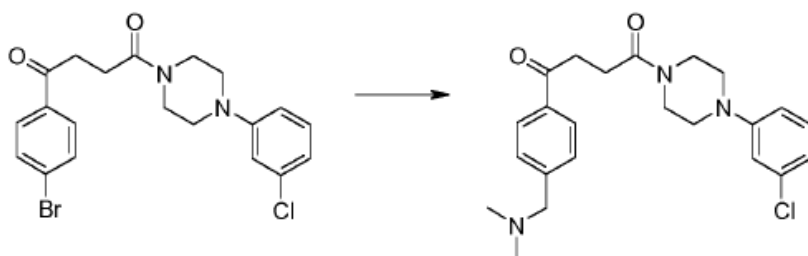
como 4,78 mmol, 1 eq.) é aquecido a 80°C com um excesso de solução 1M de NaOH (15 mL, 15 mmol, 3 eq.) por 2 h. Após término da hidrólise (seguido por HPLC/MS), a mistura de reação é acidificada e evaporada até secagem e o aminoácido bruto é usado desta maneira.

1.2.4.6. Método D7: funcionalização de cetoamida através de acoplamento Suzuki



[00274] Um frasco é carregado com derivado de bromo (1 eq.), Xphos (0,06-0,018 eq.), Pd(OAc)₂ (0,03-0,09 eq.), Cs₂CO₃ (4-5 eq.), sal interno de [(Dimetilamônio)metil]trifluorborato (3 eq.), THF e água. A mistura de reação é aquecida a 80°C até término ser observado através de UPLC/MS (6-8 dias). Adição de Xphos, Pd(OAc)₂, Cs₂CO₃ e sal interno de [(Dimetilamonio)metil]trifluorborato é realizada a cada 24 h para atingir um bom nível de conversão. Uma solução saturada de NaHCO₃ é adicionada à mistura de reação seguido por extração com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secas em MgSO₄ anidro, filtradas, concentradas a vácuo e purificadas através de cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer a γ-cetoamida funcionalizada esperada.

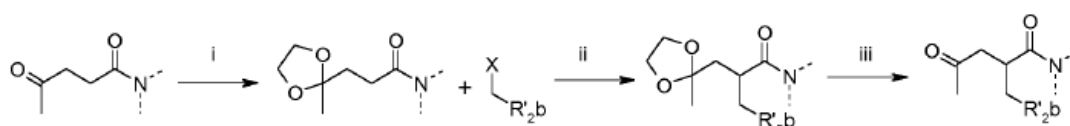
Síntese ilustrativa de Int 090



[00275] Um frasco carregado com Int 118 (300 mg, 0,69 mmol, 1

eq.), Xphos (59 mg, 0,0124 mmol, 0,018 eq.), Pd(OAc)₂ (14 mg, 0,062 mmol, 0,09 eq.), Cs₂CO₃ (1,12 g, 3,44 mmol, 5 eq.), sal interno de [(dimetilamônio)metil]trifluorborato (262 mg, 2,07 mmol, 3 eq.), THF (2,3 mL) e água (0,6 mL). A mistura de reação é aquecida a 80° C por 2 dias. Xphos (30 mg, 0,0062 mmol, 0,009 eq.), Pd(OAc)₂ (7 mg, 0,031 mmol, 0,045 eq.) e sal interno de [(dimetilamônio)metil]trifluorborato (66 mg, 0,52 mmol, 0,75 eq.) são adicionados e a mistura de reação é aquecida a 80°C por 24 h. Cs₂CO₃ (440 mg, 1,35 mmol, 2 eq.) e sal interno de [(dimetilamônio)metil]trifluorborato (80 mg, 0,63 mmol, 1 eq.) são adicionados e a mistura de reação é aquecida a 80° C por 2 dias. Xphos (30 mg, 0,0062 mmol, 0,009 eq.) e Pd(OAc)₂ (7 mg, 0,031 mmol, 0,045 eq.) são adicionados e a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 3 dias. Uma solução de NaHCO₃ saturada é adicionada à mistura de reação seguido por extração com EtOAc. A camada orgânica combinada é lavada com água e salmoura, seca em MgSO₄ anidro, filtrada, concentrada a vácuo e purificada através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com heptano/DCM 1/0 a 0/1, então DCM/MeOH 100/0 a 90/10) para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 414; m/z PM (obsd): 414-416 (M+H).

1.2.5. Método geral E: funcionalização de γ -cetoamida



Etapa i)

[00276] Um aparelho Dean-Stark é carregado com γ -cetoamida (1 eq.) em tolueno, etileno glicol (1,2 a 1,4 eq.) e ácido *p*-toluenossulfônico (0,06 a 0,2 eq.). A mistura de reação é aquecida em refluxo por 2 h a 4 h. Uma solução de NaOH 0,1N e EtOAc são adicionados, a camada orgânica é separada, seca em MgSO₄ anidro, concentrada a vácuo para fornecer a dioxolana esperada. Este resíduo é ou purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel ou usado

desta maneira na etapa seguinte.

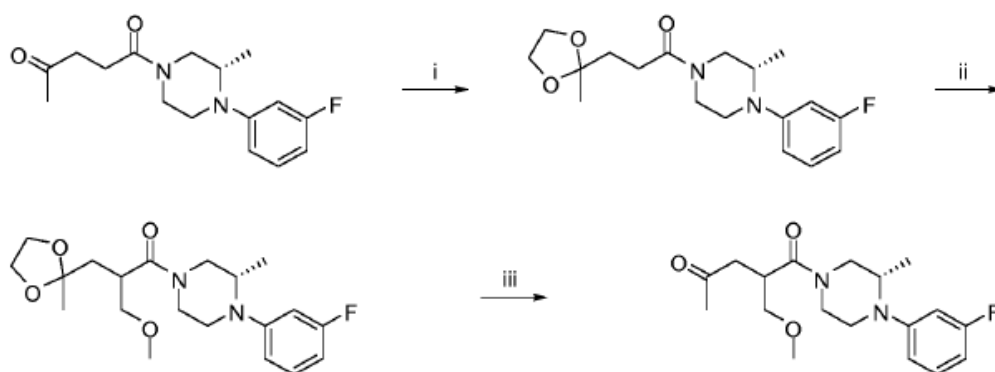
Etapa ii)

[00277] A uma solução da dioxolana obtida na etapa anterior (1 eq.) em THF seco a -78°C é adicionado em gotas LDA ou LiHMDS (solução 2M em THF, 1,1 eq.). A mistura de reação é agitada a -78°C por 30 min, então 0o C por 10 min, então esfriada para -78°C para adição em gotas de uma solução de haleto de alquila (1,4 eq.) em THF seco. A mistura de reação é deixada aquecer para temperatura ambiente e extinta com uma solução de NH_4Cl saturada. Após evaporação do THF, a camada aquosa é extraída com EtOAc, a camada orgânica combinada é lavada com água e salmoura, seca em MgSO_4 anidro, concentrada a vácuo e purificada através de cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer a dioxolana funcionalizada.

Etapa iii)

[00278] A uma solução da dioxolana funcionalizada obtida na etapa anterior (1 eq.) em MeOH é adicionada uma solução aquosa de HCl 6N (6 eq.). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 3 h, uma solução de NaHCO_3 saturada é adicionada à mistura de reação seguido por extração com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secas em MgSO_4 anidro, filtradas, concentradas a vácuo e purificadas através de cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer a γ -cetoamida funcionalizada esperada.

Síntese ilustrativa de Int 066



Etapa i) 1-[(S)-4-(4-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-propan-1-ona

[00279] Um aparelho Dean-Stark é carregado com Int 122 (1 g, 3,4 mmol, 1 eq.), tolueno (50 mL), etileno glicol (220 µL, 3,9 mmol, 1,2 eq.) e ácido p-toluenossulfônico (100 mg, 0,58 mmol, 0,17 eq.). A mistura de reação é aquecida em refluxo por 2 h. Uma solução de NaOH 0,1 N e EtOAc são adicionados, a camada orgânica é separada, seca em MgSO₄ anidro, filtrada, concentrada a vácuo para fornecer a dioxolana esperada usada desta maneira na etapa seguinte. PCMS: PM (calc): 336; m/z MW (obsd): 337 (M+H).

Etapa ii: 1-[(S)-4-(3-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metoximetil-3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-propan-1-ona

[00280] A uma solução da dioxolana obtida na etapa anterior (380 mg, 1,13 mmol, 1 eq.) em THF seco (30 mL) a -78°C é adicionado em gotas LDA (solução 2M em THF, 0,6 mL, 1,2 mmol, 1,1 eq.). A mistura de reação é agitada a -78°C por 30 min, então 0°C por 10 min, então esfriada para -78° C para adição em gotas de uma solução de bromo-metiléter (137 µL, 1,5 mmol, 1,4 eq.) em THF seco (5 mL). A mistura de reação é deixada aquecer para temperatura ambiente e extinta com uma solução de NH₄Cl saturada. Após evaporação do THF, a camada aquosa é extraída com EtOAc, a camada orgânica combinada é lavada com água e salmoura, seca em MgSO₄ anidro, filtrada, concentrada a vácuo e purificada através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluyendo com heptano/EtOAc 100/0 a 50/50) para fornecer a dioxolana funcionalizado esperada. LCMS: PM (calc): 380; m/z (PM) (obsd): 381 (M+H).

Etapa iii) 1-[(S)-4-(3-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metoximetil-pentano-1,4-diona

[00281] A uma solução da dioxolana funcionalizada obtida na etapa anterior (190 mg, 0,5 mmol, 1 eq.) em MeOH (5 mL) é adicionada uma

solução aquosa de HCl 6N (0,5 mL, 3 mmol, 6 eq.). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 3 h, solução de NaHCO₃ saturada é adicionada à mistura de reação seguido por extração com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secas em MgSO₄ anidro, filtradas, concentradas a vácuo e purificadas através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com DCM/acetona 100/0 a 90/10) para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 336; m/z PM (obsd): 337 (M+H).

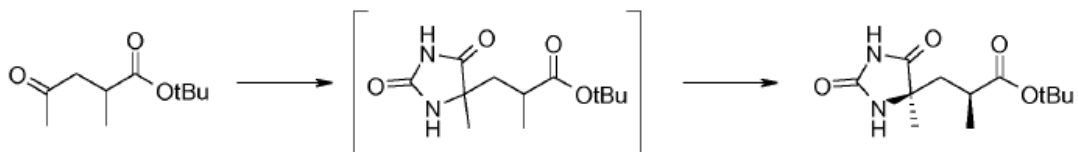
1.2.6. Método geral F: reação Bucherer Bergrs



G₇=O-Alq₁, Alq₂-N-Alq₃

[00282] Um reator de pressão ou um frasco de fundo redondo aberto equipado com um condensador é carregado com uma solução de (NH₄)₂CO₃ ou (NH₄)HCO₃ (8-12 eq.) em água. KCN (2 a 4 eq.) é adicionado em porções, então uma solução de γ-cetoéster ou γ-cetoamida (1 eq.) em EtOH é adicionada. O recipiente é vedado e aquecido a 60-90° C por 1 h a 2 dias. A mistura de reação é esfriada para temperatura ambiente, combinada com água e extraída com AcOEt ou CHCl₃/nBuOH 10%. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secas (em Na₂SO₄ anidro ou MgSO₄), filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo é ou cristalizado ou purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer o derivado hidantoína esperado.

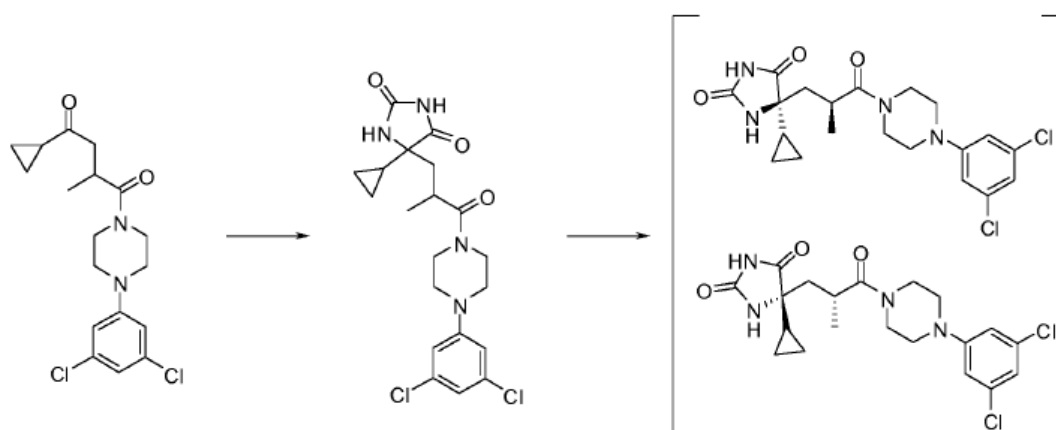
Síntese ilustrativa de (R)-5-Metil-5-((S)-2-metil-3-oxo-butil)-imidazolidina-2,4-diona + (S)-5-Metil-5-((R)-2-metil-3-oxo-butil)-imidazolidina-2,4-diona



[00283] Um reator de pressão é carregado com uma solução de $9\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (79,4 g, 0,826 mol, 8 eq.) em água (400 mL). KCN (20 g, 0,307 mol, 3 eq.) é adicionado em porções, então uma solução de γ -cetoéster (19,15 g, 0,103 mol, 1 eq.) em EtOH (400 mL) é adicionada. O recipiente é vedado e aquecido a 90°C de um dia para o outro. A mistura de reação é esfriada para temperatura ambiente, combinada com água e extraída com $\text{CHCl}_3/\text{nBuOH}$ 10%. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas em MgSO_4 anidro, filtradas, concentradas a vácuo.

[00284] A reação acima é realizada duas vezes e os dois resíduos brutos são reunidos para recristalização. Um frasco é carregado com os dois resíduos brutos, EtOH (250 mL) é adicionado e a mistura de reação é aquecida em refluxo. Quando da dissolução completa, a mistura de reação é deixada esfriar para temperatura ambiente por 2 dias, é filtrada e o sólido cristalino é combinado com EtOH (200 mL), aquecido para refluxo, esfriado para temperatura ambiente de um dia para o outro e filtrado para fornecer a hidantoína esperada como uma mistura racêmica trans-Me (LCMS: >99% de, PM (calc): 256; m/z PM (obsd): 257 (M+H)).

Síntese ilustrativa de Cpd 172



[00285] Um reator de pressão é carregado com $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (0,645 g, 6,71 mmol, 10 eq.), KCN (0,175 g, 2,69 mmol, 4 eq.), Int 046 (0,248 g, 0,671 mmol, 1 eq.), EtOH (4 mL) e água (4 mL). O recipiente é vedado e aquecido a 60°C por 40 h. A mistura de reação é esfriada para a temperatura ambiente, combinada com água e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas em MgSO_4 anidro, filtradas, concentradas a vácuo. Purificação através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com DCM/*i*PrOH 20/1) forneceu os dois diastereômeros, dos quais o composto eluindo mais rápido é o produto esperado. (LCMS: PM (calc): 439-441; *m/z* PM (obsd): 439-441 9M+H)).

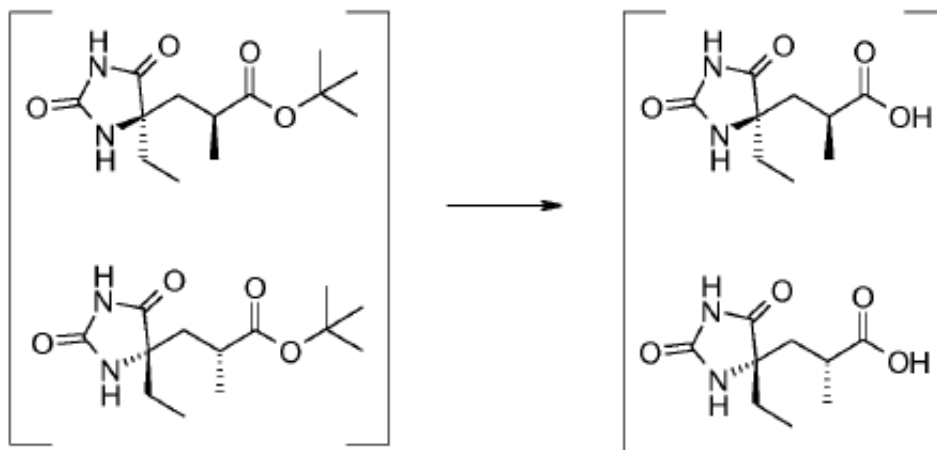
1.2.7. Método geral D: método para a preparação de ácidos hiantoína propiônicos



[00286] Um frasco é carregado com éster de terc-butila (1 eq.) e HCl 4N em dioxana (5 a 40 eq.). Em alguns casos, um solvente adicional tal como DCM, dioxana ou água é adicionado para aumentar a solubilidade. A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 1 a 4 dias até conversão completa. A mistura de reação é ou concentrada a vácuo ou filtrada e lavada com Et_2O para fornecer o ácido

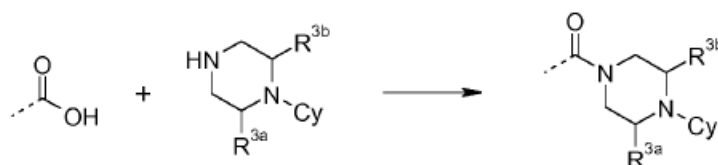
carboxílico esperado.

Síntese ilustrativa de Int 169



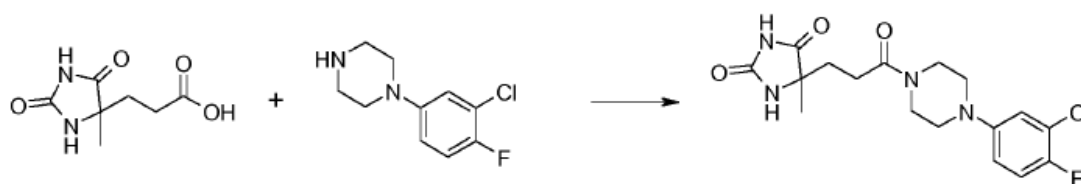
[00287] Um frasco é carregado com Int 170 (3,6 g, 13,32 mmol, 1 eq.) e HCl 4N em dioxana (33,3 mL, 133 mmol, 10 eq.). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 2 dias e concentrada a vácuo para fornecer o produto esperado.

1.2.8. Método geral H: formação de ligação amida



1.2.8.1. Método H1: EDC/HOBt

[00288] Uma solução de ácido (1 eq.), Et₃N (3 a 4 eq.), HOBt (0,1 a 1,1 eq.) em DMF (ou DCM) é agitada em temperatura ambiente. EDC.HCl (1 a 1,2 eq.) é adicionado, então amina (0,95 a 2 eq.) é adicionada e a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 5 h a 2 dias. A mistura de reação é dividida entre DMC (ou EtOAc) e água, extraída com DCM (ou EtOAc). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro (ou MgSO₄), filtradas, concentradas a vácuo e purificadas através de cromatografia rápida em sílica-gel ou LCMS preparativa para fornecer a amida esperada.

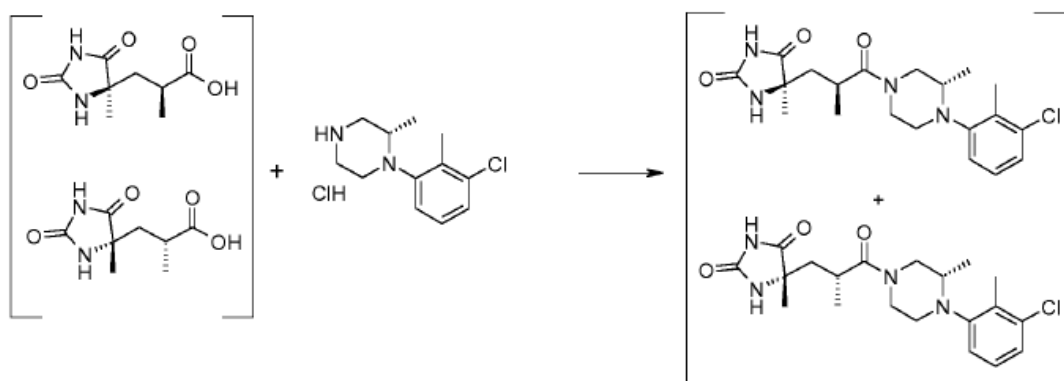
Síntese ilustrativa de Cpd 052

[00289] Uma solução de ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionico (64 mg, 0,34 mmol, 1 eq.), Et₃N (142 µL, 1,02 mmol, 3 eq.), HOBt (46 mg, 0,34 mmol, 1 eq.) em DFM (2 mL) é agitada em temperatura ambiente. EDC.HCl (78 mg, 0,41 mmol, 1,2 eq.) é adicionado, então bicloridrato de 1-(3-cloro-4-fluorfenil)piperazina (150 mg, 0,52 mmol, 1,5 2 eq.) é adicionado e a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação é dividida entre DCM e água, extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secas em MgSO₄ anidro, filtradas, concentradas a vácuo e purificadas através de LCMS preparativa para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 383; m/z PM (obsd): 383-385 (M+H).

1.2.8.2. Método H2: HATU

[00290] Um frasco é carregado com ácido (1 eq.), amina (0,85 a 1,1 eq.), HATU (0,85 a 1,1 eq.) e DMF ou (THF). DIPEA (2 a 6 eq.) é adicionado e a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 5 h a 2 dias. A mistura de reação é dividida entre EtOAc e água, extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secas (em Na₂SO₄ anidro, MgSO₄ ou coluna hidrofóbica), filtradas, concentradas a vácuo e purificadas através de cromatografia rápida em sílica-gel ou LCMS preparativa para fornecer a amida esperada.

Síntese ilustrativa de Cpd 237 (mistura de isômeros trans)

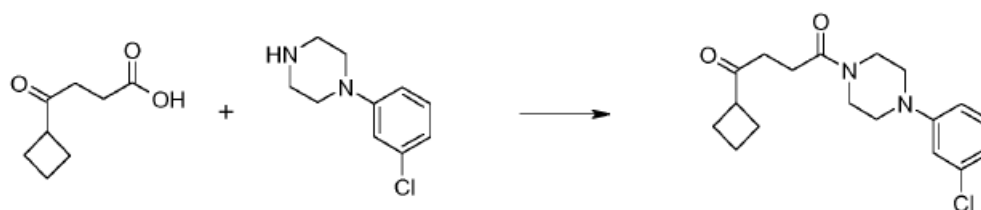


[00291] Um frasco é carregado com Int 165 (70 mg, 0,35 mmol, 1,1 eq.), Int 126 (95 mg, 0,32 mmol, 1 eq.), HATU (127 mg, 0,34 mmol, 1,05 eq.) e DMF (3 mL). DIPEA (167 μ L, 0,96 mmol, 3 eq.) é adicionado e a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação é dividida entre EtOAc e água, extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secas em coluna hidrofóbica, filtradas, concentradas a vácuo e purificadas através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com DCM/MeOH 100/0 a 96/4) para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 407; m/z PM (obsd): 407-409 (M+H).

1.2.8.3. Método H3: BOP

[00292] Um frasco é carregado com ácido (1 eq.), DMF (ou DCM), DIPEA ou Et₃N (2 a 6 eq.) e BOP (0,77 a 1,1 eq.). Após 5-15 min, amina (0,77 a 1,5 eq.) é adicionada e a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 5 h a 2 dias. A mistura de reação é dividida entre EtOAc (ou DCM) e água, extraída com EtOAc (ou DCM). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secas (em Na₂SO₄ anidro, MgSO₄ ou coluna hidrofílica), filtradas, concentradas a vácuo e purificadas através de cromatografia rápida em sílica-gel ou LCMS preparativa para fornecer a amida esperada.

Síntese ilustrativa de Int 034

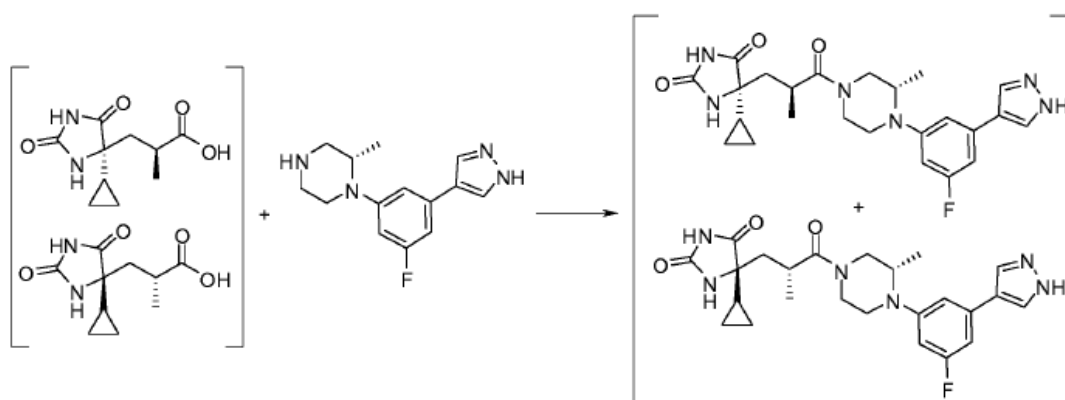


[00293] Um frasco é carregado com ácido 4-ciclobutil-4-oxo-butírico (104 mg, 0,67 mmol, 1 eq.), DMF (2 mL), Et3N (0,4 mL, 2,88 mmol, 4,3 eq.) e BOP (320 mg, 0,72 mmol, 1,1 eq.). Após 5-15 min, 1-(3-clorofenil)piperazina (157 mg, 0,67 mmol, 1 eq.) é adicionada e a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação é dividida entre DCM e água, extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, concentradas a vácuo e purificadas através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com DCM/EtOAc 90/10) para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 335; m/z PM (obsd): 335-337 (M+H).

1.2.8.4. Método H4: CDI

[00294] Um frasco é carregado com ácido (1 eq.), amina (1 eq.) e DMF. HOBt (0,8 eq.), DIPEA (1,5 eq.) e PS-CDI (carregado 1,25 mmol/g, 1,3 eq.) são adicionados e a mistura de reação é agitada em um reator de micro-ondas a 60° C por 30-60 min. A mistura de reação é filtrada para remover PS-CDI, lavada com EtOAc e o filtrado é extraído com EtOAc e salmoura. As camadas orgânicas combinadas são concentradas a vácuo e purificadas através de cromatografia rápida em sílica-gel ou LCMS preparativa para fornecer a amida esperada.

Síntese ilustrativa de Cpd 379

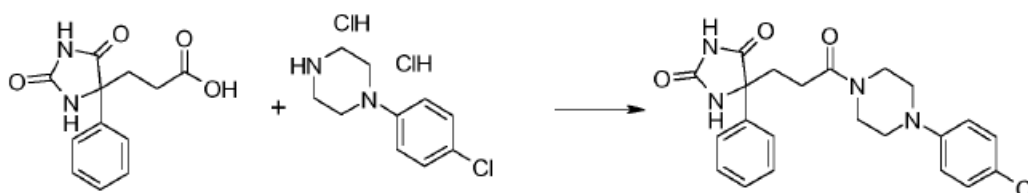


[00295] Um frasco é carregado com Int 164 (41 mg, 0,23 mmol, 1 eq.), Int 232 (60 mg, 0,23 mmol, 1, eq.) e DMF (5 mL). HOBt (28 mg, 0,18 mmol, 0,8 eq.), DIPEA (60 μ L, 0,34 mmol, 1,5 eq.) e PS-CDI (carga 1,25 mmol/g, 237 mg, 0,29 mmol, 1,3 eq.) são adicionados e a mistura de reação é agitada em um reator de micro-ondas a 60° C por 30 min. A mistura de reação é filtrada para remover PS-CDI, lavada com EtOAc e o filtrado é extraído com EtOAc e salmoura. As camadas orgânicas combinadas são concentradas a vácuo e purificadas através de cromatografia rápida (eluindo com DCM/MeOH 100/0 a 90/10) para fornecer o produto esperado. LCMS: MW (calc): 468; m/z PM (obsd): 469 (M+H).

1.2.8.5. Método H5: reagente Mukaiyama

[00296] Um frasco é carregado com ácido (1 eq.), amina (1,5 eq.) e DMF/DCM. Et₃N (4 eq) e PS-reagente Mukaiyama (carga 1,17 mol/g, 2 eq.) são adicionados e a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 24 h. A mistura de reação é filtrada, lavada com DCM e o filtrado é concentrado a vácuo e purificado através de LCMS preparativa para fornecer a amida esperada.

Síntese ilustrativa de Cpd 005



[00297] Um frasco é carregado com ácido 3-(2,5-dioxo-4-fenilimidazolidin-4-il)propiónico (77 mg, 0,31 mmol, 1 eq.), bicloridrato de 1-(4-cloro-fenil)-piperazina (126 mg, 0,47 mmol, 1,5 eq.) e DMF/DCM (1 mL/4 mL). Et₃N (169 µL, 1,25 mmol, 4 eq.) e PS-reagente Mukaiyama (carga 1,17 mmol/g, 540 mmg, 0,63 mmol, 2 eq.) são adicionados e a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 24 h. A mistura de reação é filtrada, lavada com DCM e o filtrado é concentrado a vácuo e purificado através de LCMS preparativa para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 427; m/z PM (obsd): 427-429 (M+H).

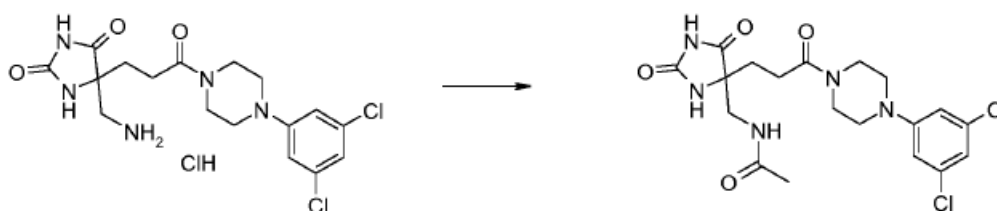
1.2.9. Método geral I: funcionalização de composto final

1.2.9.1. Método I1: acetilação



[00298] A uma solução de derivado de amino (1 eq.) em piridina é adicionado anidrido acético (1,02 eq.). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 4 h até 16 h, concentrada a vácuo e purificada através de cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer a acetamida esperada.

Síntese ilustrativa de Cpd 223

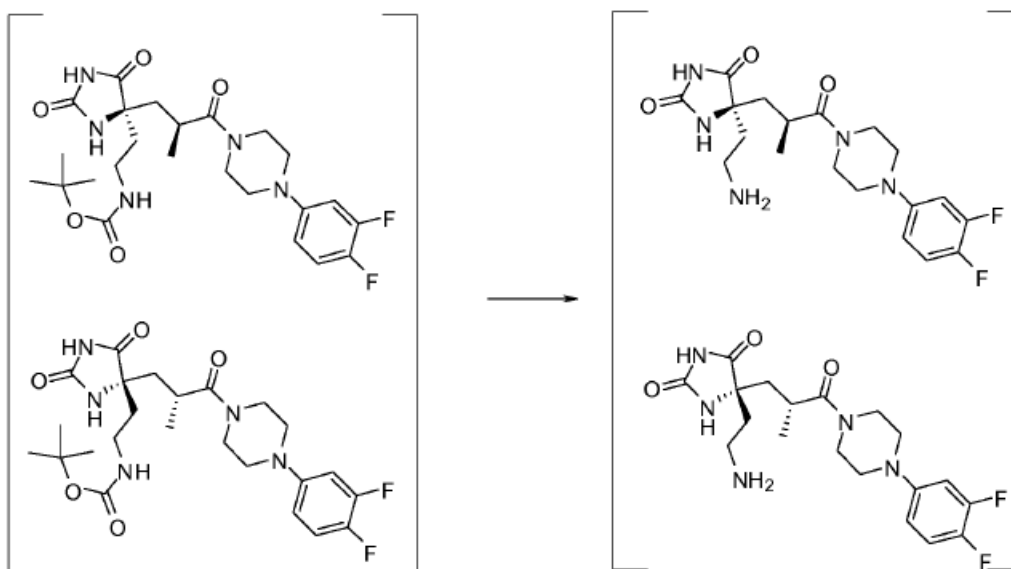


[00299] A uma solução de Cpd 180 (150 mg, 0,33 mmol, 1 eq.) em piridina (2 mL) é adicionado anidrido acético (32 µL, 0,34 mmol, 1,02 eq.). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 4 h, concentrada a vácuo e purificada através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com DMC/MeOH 100/0 a 90/10) para fornecer o produto esperado. LCMS (calc): 456; m/z PM (calc): 456-458 (M+H).

1.2.9.2. Método I2: desproteção NBoc



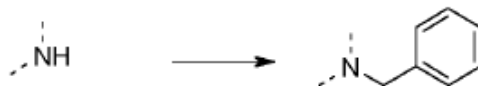
[00300] A uma solução de derivado de N-terc-butoxicarbonila (1 eq.) em uma mistura de DCM/MeOH é adicionada HCl 4N em dioxana (10 a 20 eq.). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 4 h até 2 dias e concentrada a vácuo. O resíduo é ou purificado através de HPLC preparativa ou dissolvido em DMC/MeOH, neutralizado através da adição de uma base (NH_3 em MeOH (7N) ou NaHCO_3) e purificado através de coluna SCX ou cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer a amina esperada.

Síntese ilustrativa de Cpd 241

[00301] A uma solução de Cpd 235 (39 mg, 0,076 mmol, 1 eq.) em uma mistura de DCM/MeOH (1,5 mL/1 mL) é adicionado HCl 4N em dioxana (0,37 mL, 1,51 mmol, 20 eq.). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 16 h e concentrada a vácuo. O resíduo é dissolvido em DCM/MeOH, neutralizado através da adição de NH_3 em MeOH (7N, 110 μL , 0,75 mmol, 10 eq.) e purificado através de coluna SCX-2 (eluindo sucessivamente com DCM/MeOH/ NH_3 : 8/1/1, 6/3/1 e 0/9/1) para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 409; m/z

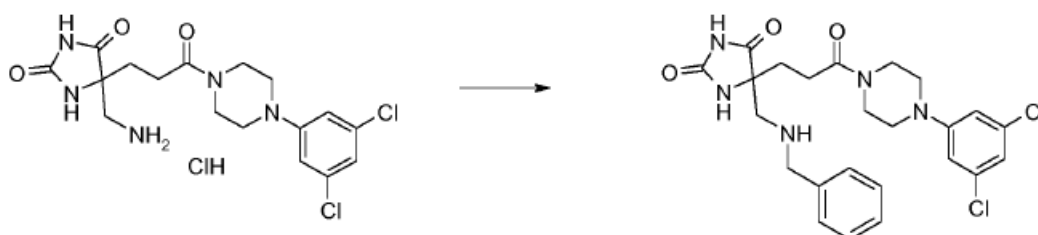
PM (obsd): 410 (M+H).

1.2.9.3. Método I3: alquilação



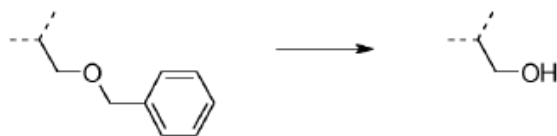
[00302] A uma solução de derivado de amino (1 eq.) em DMF é adicionado K_2CO_3 (3 eq.), então brometo de benzila (1 eq.). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 16 h até 4 dias, extinta através da adição de água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas são combinadas, lavadas com salmoura, secas através de filtragem em coluna hidrofóbica, concentradas a vácuo e purificadas através de cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer a benzilamina esperada.

Síntese ilustrativa de Cpd 181



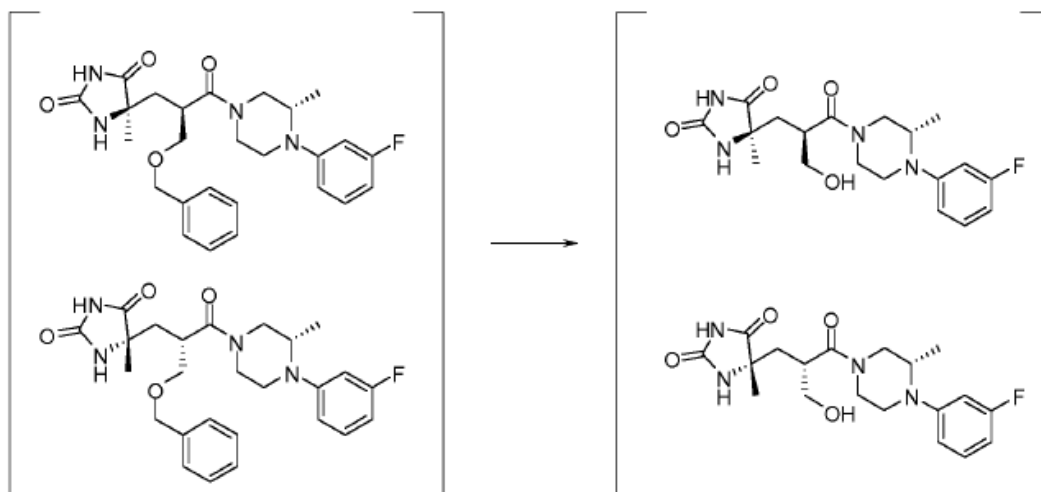
[00303] A uma solução de Cpd 180 (200 mg, 0,444 mmol, 1 eq.) em DMF (2 mL) é adicionado K_2CO_3 (184 mg, 1,331 mmol, 3 eq.), então brometo de benzila (76 mg, 0,444 mmol, 1 eq.). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, extinta através da adição de água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas são combinadas, lavadas com salmoura, secas através de filtragem em coluna hidrofóbica, concentradas a vácuo e purificadas através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com DCM/álcool de isopropila 100/0 a 90/10) para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 504; m/z PM (obsd): 504-506 (M+H).

1.2.9.4. Método I4: O-desbenzilação



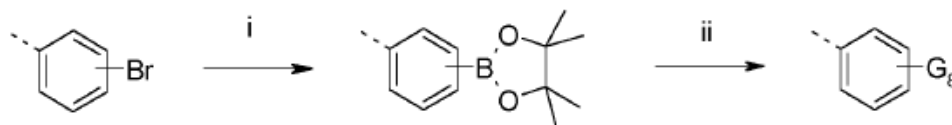
[00304] A uma solução de derivado de benzilóxi (1 eq.) em THF seco ou MeOH sob atmosfera de argônio é adicionado Pd(OH)₂/C. A mistura de reação é agitada sob atmosfera de H₂ em temperatura ambiente por 5 h até 2 dias, então filtrada em celpure P65. O filtrado é concentrado a vácuo e purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer o álcool esperado.

Síntese ilustrativa de Cpd 268 (Mistura de isômeros trans)



[00305] A uma solução de Int 062 (70 mg, 0,15 mmol, 1 eq.) em THF seco (75 mL) sob atmosfera de argônio é adicionado Pd(OH)₂/C (35 mg, 50% p/p). A mistura de reação é desgaseificada através de 3 ciclos de enchimento de vácuo/hidrogênio e agitada sob atmosfera de H₂ em temperatura ambiente por 2 dias, então filtrada em celpure P65. O filtrado é concentrado a vácuo e purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com DCM/MeOH 100/0 a 95/5) para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 392; m/z PM (obsd): 429-431 (M+H).

1.2.9.5. Método I5: funcionalização de duas etapas através de reação Suzuki



$G_8 = \text{Ar, HetAr}$

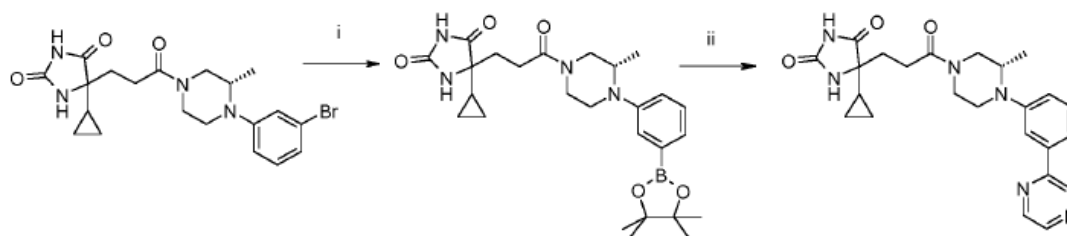
Etapa i)

[00306] Um frasco é carregado com derivado de bromo (1 eq.), bis(pinacolato)diboro (1,2 eq.), KOAc (3 eq.) e dioxana desgaseificada com N_2 . $PdCl_2$ (dppf) (0,05 eq.) é adicionado, o frasco é vedado e agitado a $90^\circ C$ de um dia para o outro. A mistura de reação é filtrada em celpure P65, lavada com EtOAc. O filtrado é concentrado a vácuo e purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer o éster borônico esperado.

Etapa ii)

[00307] Um frasco é carregado com o éster borônico obtido na etapa anterior (1 eq.), haleto de arila (1,1 a 1,2 eq.), Na_2CO_3 (3 eq.) e uma mistura de dioxana/água (9/1) desgaseificada com N_2 . $PdCl_2(dppf)$ (0,05 a 0,2 eq.) é adicionado, o frasco é vedado e agitado a $90^\circ C$ de um dia para o outro. A mistura de reação é filtrada em celpure P65, lavada com EtOAc. O filtrado é concentrado a vácuo e purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel ou HPLC preparativa para fornecer o composto esperado.

Síntese ilustrativa de Cpd 372



Etapa i) 5-Ciclopropil-5-(3-((S)-3-metil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperazin-1-il}-3-oxo-propil)-imidazolidina-2,4-diona

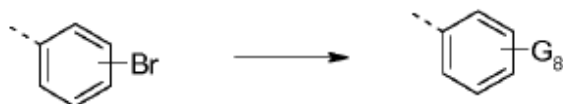
[00308] Um frasco é carregado com Cpd 270 (90 mg, 0,200 mmol, 1

eq.), bid(pinacolato)diboro (61 mg, 0,240 mmol, 1,2 eq.), KOAc (59 mg, 0,601 mmol, 3 eq.) e dioxana (2 mL) desgaseificada com N₂. PdCl₂(dppf) (7 mg, 0,010 mmol, 0,05 eq.) é adicionado, o frasco é vedado e agitado a 90° C de um dia para o outro. A mistura de reação é filtrada em celpure P65, lavada com EtOAc. O filtrado é concentrado a vácuo e purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com DCM/MeOH 100/0 a 97/3) para fornecer o éster borônico esperado. LCMS: PM (calc): 496; m/z PM (obsd): 497 (M+H).

Etapa ii) 5-Ciclopropil-5-{3-[(S)-3-metil-4-(3-pirazin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-imidazolidina-2,4-diona

[00309] Um frasco é carregado com éster borônico obtido na etapa anterior (86 mg, 0,173 mmol, 1 eq.), iodopirazina (39 mg, 0,191 mmol, 1,1 eq.), Na₂CO₃ (100 mg, 0,520 mmol, 3 eq.) e uma mistura de dioxana/água (2,5 mL/9/1) desgaseificada com N₂. PdCl₂(dppf) (7 mg, 0,009 mmol, 0,05 eq.) é adicionado, o frasco é vedado e agitado a 90° C de um dia para o outro. A mistura de reação é filtrada em celpure P65, lavada com EtOAc. O filtrado é concentrado a vácuo e purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com DCM/MeOH 100/0 a 95/5) para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 449; m/z PM (obsd): 450 (M+H).

1.2.9.6. Método I6: reação Suzuki

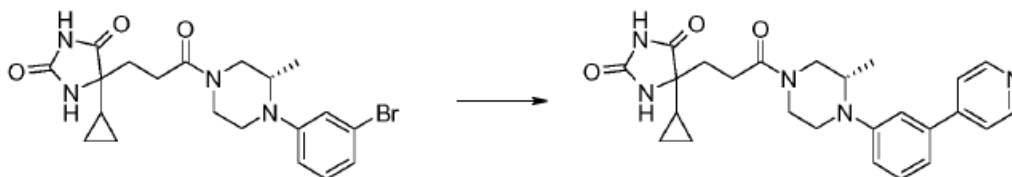


G₈=Ar, HetAr

[00310] Um frasco é carregado com derivado de bromo (1 eq.), ácido borônico ou éster borônico (1,3 a 2 eq.), Na₂CO₃ (3 eq.) e uma mistura de dioxana/água (9/1) desgaseificada com N₂. PdCl₂(dppf) (0,05 a 0,2 eq.) é adicionado, o frasco é vedado e agitado a 90° C por 3 h até 20 h. A mistura de reação é extinta com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas

(filtragem em coluna hidrofóbica ou MgSO_4 anidro), concentradas a vácuo e purificadas através de cromatografia rápida em sílica-gel ou HPLC preparativa para fornecer o composto esperado.

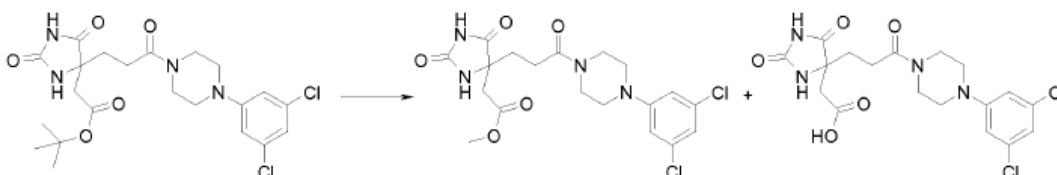
Síntese ilustrativa de Cpd 281



[00311] Um frasco é carregado com Cpd 270 (100 mg, 0,223 mmol, 1 eq.), ácido piridina-4-borônico (55 mg, 0,445 mmol, 2 eq.), Na_2CO_3 (128 mg, 0,668 mmol, 3 eq.) e uma mistura de dioxana/água (2 mL, 9/1) desgaseificada com N_2 . $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (36 mg, 0,045 mmol, 0,2 eq.) é adicionado, o frasco é vedado e agitado a 90°C por 3 h. A mistura de reação é extinta com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com uma solução saturada de NaHCO_3 , salmoura, secas através de filtragem em coluna hidrofóbica, concentradas a vácuo e purificadas através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com DCM/MeOH 100/0 a 94/6) para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 448; m/z PM (obsd): 449 (M+H).

Exemplo 2: Preparação dos compostos da invenção

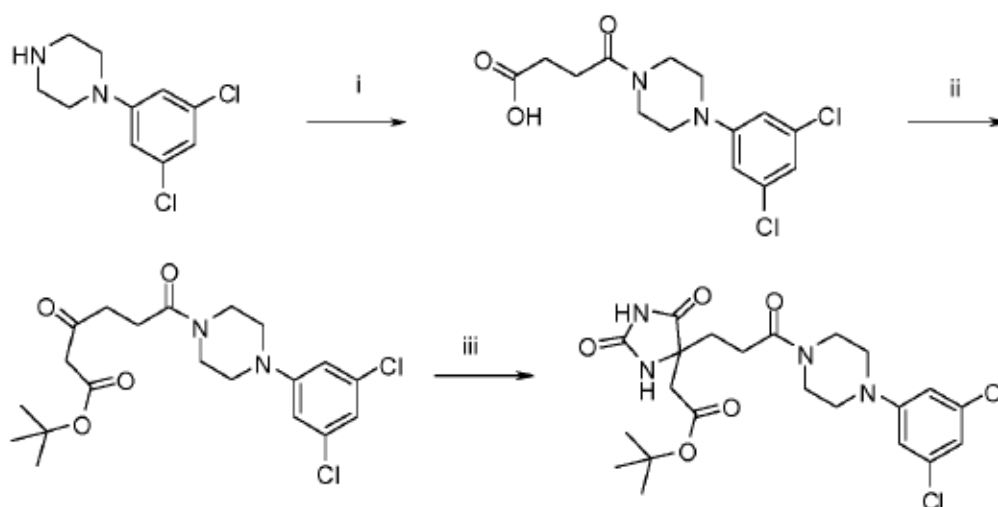
2.1 2-[4-[3-[4-(3,5-Diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]acetato de metila (Cpd 182) e Ácido 2-[4-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]acético (Cpd 183)



[00312] Um frasco é carregado com Cpd 188 (1,61 g, 3,2 mmol, 1 eq.), dioxana (5 mL) e HCl 4N em dioxana (5 mL). A reação é aquecida a 80°C por 20 h, concentrada a vácuo e purificada através de cro-

matografia rápida em sílica-gel (eluindo com DCM/EtOAc 60/40 a 10/90, então DCM/MeOH 90/10) para fornecer Cpd 182 (LCMS: PM (calc): 457; m/z PM (obsd): 457-459 (M+H)) e Cpd 183 (LCMS: PM (calc): 443; m/z PM (obsd): 443-445 (M+H)).

2.2. 2-[4-[3-[4-(3,5-Diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]acetato de terc-butila (Cpd 188)



Etapa i) Ácido 4-[4-(3,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-4-oxo-butírico

[00313] Um frasco é carregado com anidrido succínico (2,38 g, 24 mmol, 1,1 eq.) e 1-(3,5-dicloro-fenil)-piperazina (5 g, 22 mmol, 1 eq.) e tolueno (100 mL). A mistura de reação é aquecida em refluxo de um dia para o outro, concentrada a vácuo e purificada através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com DCM/MeOH 100/0 a 80/20) para fornecer o derivado do ácido carboxílico.

Etapa ii) terc-Butil éster do ácido 6-[4-(3,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-3,6-dioxo-hexanoico

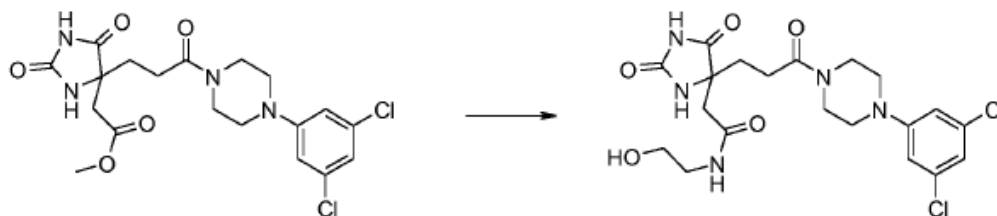
[00314] A uma solução do ácido carboxílico obtido na etapa anterior (7,29 g, 22 mmol, 1 eq.) em DCM (125 mL) são adicionados DMAP (0,537 g, 4,4 mmol, 0,2 eq.), EDC.HCl (5,06 g, 26,4 mmol, 1,2 eq.) e Et₃N (9,2 mL, 66 mmol, 3 eq.). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 15 min, então uma solução de 2,2-dimetil-[1,3]-dioxano-4,6-diona (3,8 g, 26,4 mmol, 1,2 eq.) em DCM (25 mL) é adi-

cionada e a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. DMAP (1 g) e EDC.HCl (1,5 g) são adicionados e o RM é agitado a 40°C por 2 h, concentrado a vácuo e purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com DCM/MeOH 100/0 a 90/10). O resíduo é absorvido em tolueno (100 mL) e t-BuOH (5,8 mL, 61 mmol) é adicionado. A mistura de reação é aquecida em refluxo por 4 h, concentrada a vácuo e purificada através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com Hexanos/EtOAc 70/30 a 30/70) para fornecer o β -cetoéster esperado.

Etapa iii) 2-[4-[3-[4-(3,5-Diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]acetato de terc-butila

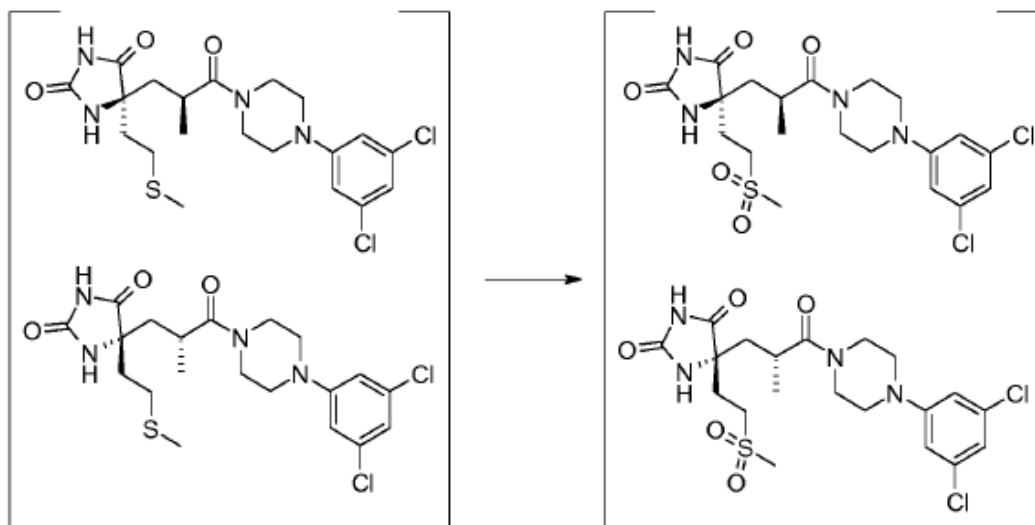
[00315] Partindo do β -cetoéster acima, o produto esperado é obtido de acordo com o Método F. LCMS: PM (calc): 499; m/z PM (obsd): 499-501 (M+H).

2.3. 2-[4-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-N-(2-hidroxietil)acetamida (Cpd 189)



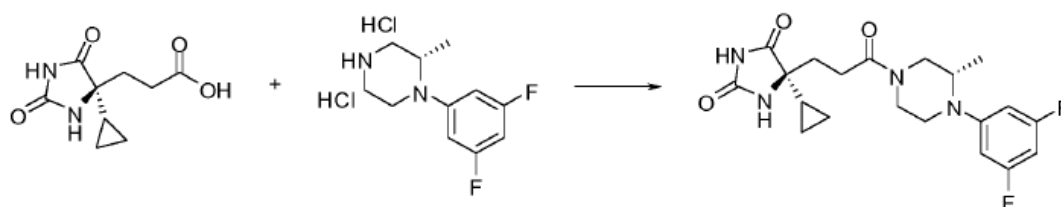
[00316] Um frasco é carregado com Cpd 182 (150 mg, 0,32 mmol, 1 eq.), 2-amino-etanol (193 μ L, 3,2 mmol, 10 eq.) e EtOH (2 mL). A mistura de reação é aquecida a 160°C por 1 h em reator de micro-ondas, concentrada a vácuo e purificada através de LCMS preparativa para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 486; m/z PM (obsd): 486-488 (M+H).

2.4. 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-metilsulfonietil)imidazolidina-2,4-diona (Cpd 218)



[00317] A uma solução de Cpd 197 (40 mg, 0,084 mmol, 1 eq.) em DCM (2 mL) a 0°C é adicionado ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (32 mg, 0,186 mmol, 2,2 eq.). A mistura de reação é agitada a 0°C por 45 min, então em temperatura ambiente por 24 h, extinta com uma solução de NaHCO₃ saturada, extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas através de filtragem em coluna hidrofóbica e concentradas a vácuo. O resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com DCM/MeOH 100/0 a 98/2) para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 505; m/z PM (obsd): 505-507 (M+H).

2.5. (5S)-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona (Cpd 255)



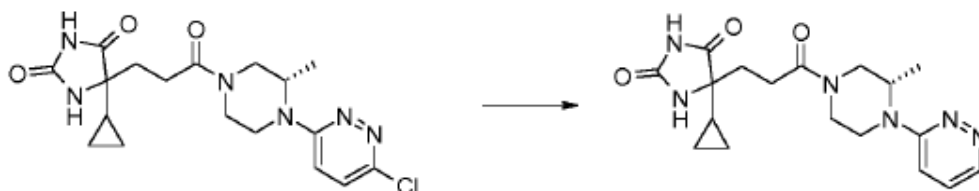
[00318] Ácido (S)-hidantoína propiônico (Int 163, 50 g, 0,24 mol, 1,1 eq.) é dissolvido em DMF (360 mL). Cloridrato de amina (61 g, 0,21 mol, 1 eq.), DIPEA (148 mL, 0,84 mol, 4 eq., adicionado através de funil de vidro durante 2 min), EDC.HCl (45 g, 0,24 mol, 1,1 eq.) e hidrato de HOBt (4,95 g, 0,032 mol, 0,15 eq.) são adicionados e a mistura

de reação é agitada em temperatura ambiente por 18 h. A mistura de reação é agitada em água fria em agitação (1,8 L) e agitada por 45 min. Um precipitado pequeno é formado, filtrado em fita preta. O filtrado é extraído com EtOAc (2x650 mL e 300 mL). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com NaHCO₃ aq. sat. (2x800 mL e 500 mL), salmoura (2x500 mL), secas em Na₂SO₄ e concentradas a vácuo. Este resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com DCM/MeOH/NH₃ 100/0/0 a 90/5/0,5) para fornecer o composto desejado.

[00319] HPLC quiral: ee \geq 99,4%; condições usadas para determinar o excesso enantiomérico são as que seguem:

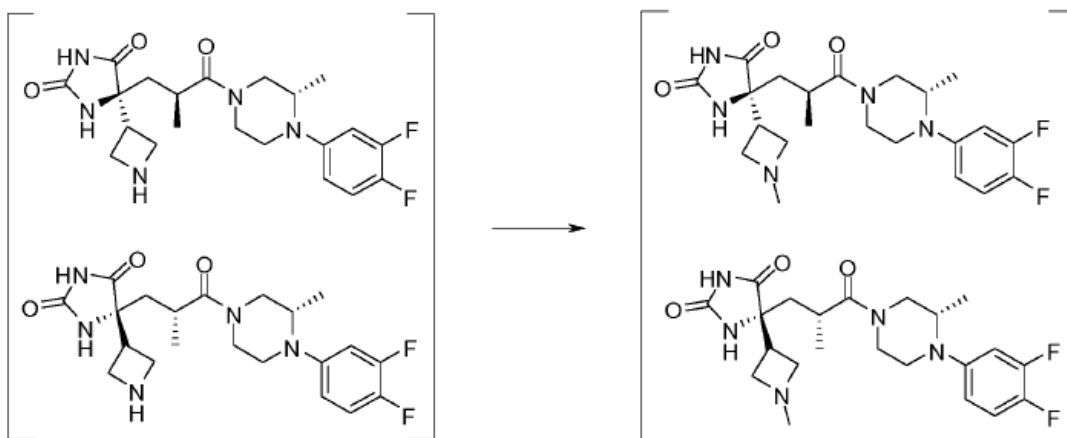
- coluna: Chiralpak IC (250 x 4,6 mm), 5 μ m, em temperatura ambiente
- fase móvel: Heptano/Etanol/DEA (70/30/0,1, v/v/v)
- taxa de fluxo de 1 mL/min

2.7. 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-piridazin-3-il-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona (Cpd 302)



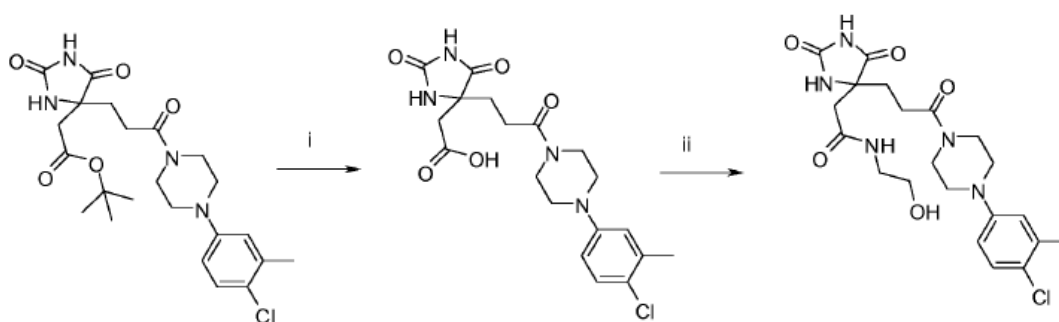
[00320] A uma solução de Cpd 285 (72 mg, 0,177 mmol, 1 eq.) em EtOH (3,7 mL) e DMF (0,7 mL) é adicionado Et₃N (0,2 mL, 1,44 mmol, 8 eq.) e a mistura de reação é aquecida a 40°C para aumentar a solubilidade. Pd/C 10% (14 mg) é adicionado e a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro e filtrada. O filtrado é concentrado a vácuo e purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel (DMC/MeOH 100/0 a 94/6) para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 372; m/z PM (obsd): 373 (M+H).

2.8. 5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(1-metilazetidina-3-il)imidazolidina-2,4-diona (Cpd 399)



[00321] A uma suspensão de Cpd 247 (55 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq.) em MeCN (1 mL) é adicionada uma solução de formaldeído em água (37% em peso, 37 μ L, 0,51 mmol, 4,0 eq.) e a mistura é agitada em temperatura ambiente por 10 min. Cianoboroidreto de sódio é adicionado (16 mg, 0,25 mmol, 2,0 eq.) e a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 1 h. Triacetoxiboroidreto de sódio é adicionado (53 mg, 0,25 mmol, 2,0 eq.) e a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 2 h. Uma solução de NaHCO₃ aquosa (1 mL) é adicionada e a mistura é concentrada até secagem. O resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel tipo KP-NH (eluindo com DCM/MeOH 100/0 a 95/5) para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 449; m/z PM (obsd): 450 (M+H).

2.9. 2-[4-[3-[4-[4-cloro-3-metil-fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-N-(2-hidroxietil)acetamida (Cpd 402)



Etapa i) Ácido (4-{3-[4-(4-cloro-3-metil-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-

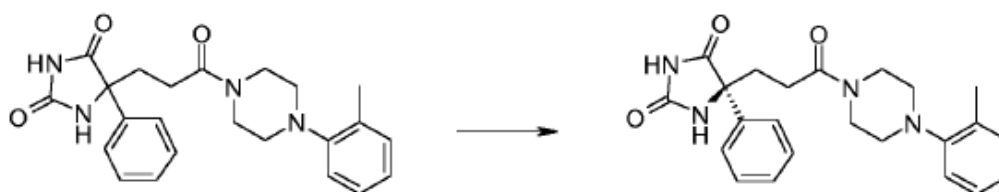
propil}-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-acético

[00322] Um frasco é carregado com Int 116 (30 mg, 0,06 mmol, 1,0 eq.) e uma solução de HCl em dioxana (4,0M, 630 µL, 40 mmol, 2,5 eq.). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 2 h e então diluída com água e extraída 3 vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas são secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 422; m/z PM (obsd): 423 (M+H).

Etapas ii)

[00323] O ácido carboxílico (18 mg, 0,04 mmol, 1,0 eq.) e hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazol-[4,5-b]pirimidina-3-óxido (18 mg, 0,05 mmol, 1,1 eq.) são agitados em DMF (0,5 mL) em temperatura ambiente. Após 30 min, etanolamina (2,6 µL, 0,04 mmol, 1,0 eq.) é adicionado; a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 2 h, então diluída com água e extraída 3 vezes com DMC. As camadas orgânicas combinadas são secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas, concentradas a vácuo e purificadas através de HPLC preparativa para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 465; m/z PM (obsd): 466 (M+H).

2.10 (5S)-5-[3-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona (Cpd 27): separação quiral através de HPLC quiral



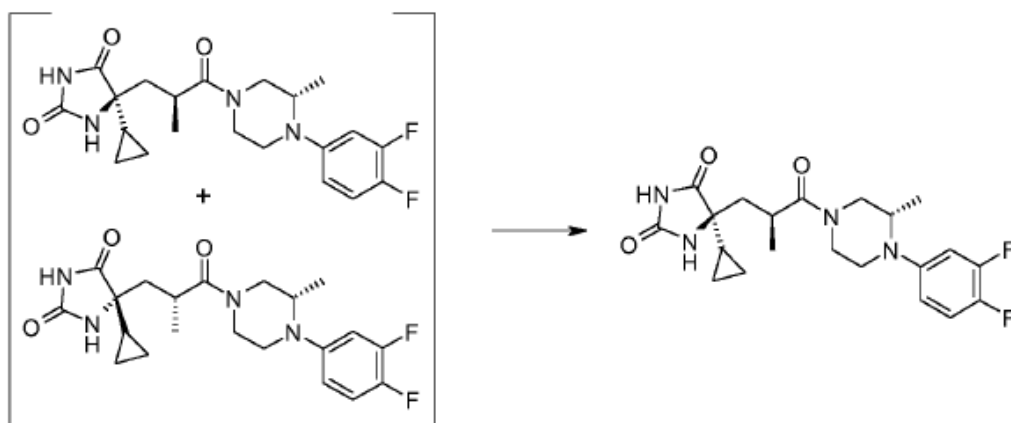
[00324] O Cpd 007 é purificado através de HPLC quiral usando as condições que seguem:

- Coluna: Chiralpak AD 20 µm 250 x 21,7 mm,
- Fase móvel: EtOH 100%,

- Taxa de fluxo: 20 mL/min.

[00325] Esta purificação fornece o produto esperado com um enantiômero único.

2.11 (5S)-5-ciclopropil-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona (Cpd 212): separação quiral através de SFC



[00326] O Cps 191 é purificado através de SFC usando as condições que seguem:

- Instrumento: Waters Thar SFC prep100
- Coluna: Chiralpak IA (30 x 250 mm), 5 μ M
- Fase móvel: Isocrática iPrOH 25%/DCM (80/20) e CO₂ 75%
- Taxa de fluxo: 100 mL/min

[00327] Cpd 191 é dissolvido em iPrOH (7 vol) e DCM (3 vol) (aproximadamente 50 mg/mL). Volume de injeção de 1500 μ l que se iguala à carga de 75 mg em coluna por injeção. Esta purificação fornece o produto esperado como um enantiômero único.

2.12. (5R)-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3-cloro-4-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona (Cpd 265): separação quiral através de SFC

[00328] Cpd 405 é purificado através de SFC com as condições que seguem:

- Instrumento: Waters Thar SFC prep100
- Coluna: Chiralpak IA (30 x 250 mm), 5 μ M

- Fase móvel: Isocrática iPrOH 20% e CO₂ 80%

- Taxa de fluxo: 100 mL/min

[00329] Cpd 405 é dissolvido em iPrOH (2 vol) e acetonitrila (1 vol) (aproximadamente 4,5 mg/mL), volume de injeção de 1500 µL que se iguala à carga de 6,75 mg em coluna por injeção. Esta purificação provê o produto esperado Cpd 265 como um enantiômero único.

2.13. (S)-5-((S)-3-((S)-4-(3-cloro-4-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona (Cpd 331): separação quiral através de SFC

[00330] O Cpd 406 é purificado através de SFC usando as condições que seguem:

- Instrumento: Waters Thar SFC prep100

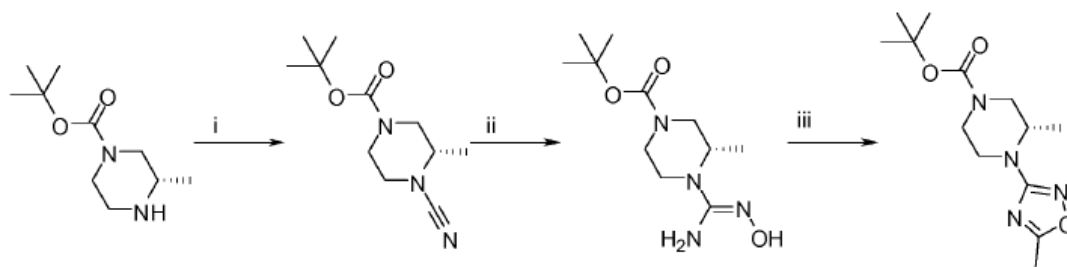
- Coluna: Chiralpak IA (20 x 250 mm), 5 µm

- Fase móvel: Isocrática EtOH 35% e CO₂ 65%

- Taxa de fluxo: 100 mL/min

[00331] O Cpd 406 é dissolvido em EtOH (70 mL) (aproximadamente 20 mg/mL), volume de injeção de 1500 µL que se iguala à carga de 30 mg em coluna por injeção, número total de pilhas: 49. Esta purificação provê o produto esperado Cpd 331 como um enantiômero único.

2.14. *tert*-butil éster do ácido (S)-3-metil-4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperazina-1-carboxílico-precursor de Int 237



*Etapa i) *tert*-Butil éster do ácido (S)-4-ciano-3-metil-piperazina-1-carboxílico*

[00332] *tert*-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico (1 g, 4,99 mmol, 1 eq.) é suspenso em acetonitrila (20 mL), K₂CO₃

(1,851 g, 13,4 mmol, 2,7 eq.) é adicionado e a suspensão é agitada por 10 min antes da adição de BrCN (5,0 M em acetonitrila, 1,248 mL, 6,24 mmol, 1,25 eq.). A reação é agitada em temperatura ambiente por 3 h e filtrada; o sólido é lavado com EtOAc e o filtrado é concentrado a vácuo para fornecer o derivado de ciano esperado. LCMS: PM (calc): 225; m/z PM (obsd): 226 (M+H).

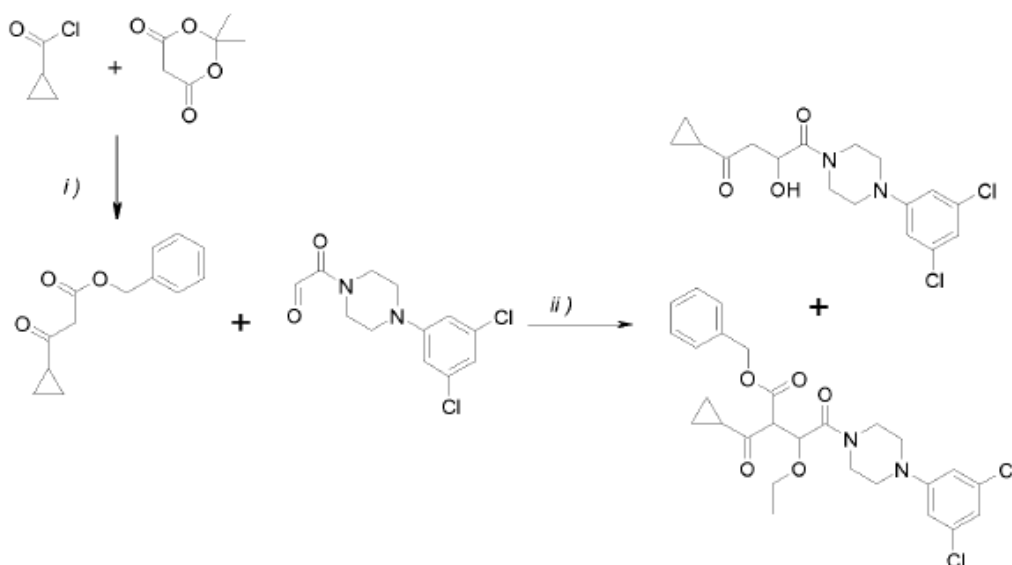
Etapa ii) terc-Butil éster do ácido (S)-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-3-metil-piperazina-1-carboxílico

[00333] A uma solução de terc-butil éster do ácido (S)-4-ciano-3-metil-piperazina-1-carboxílico (500 mg, 2,22 mmol, 1 eq.) em EtOH (10 mL), cloridrato de hidroxilamina (261 mg, 3,75 mmol, 1,5 eq.) e Et₃N (869 µL, 6,25 mmol, 2,5 eq.) são adicionados e a mistura de reação é refluxada por 2 h, concentrada a vácuo para fornecer o derivado de N-hidroxiamidina esperado usado da maneira que é na etapa de reação seguinte.

Etapa iii) terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperazina-1-carboxílico

[00334] Derivado de N-hidroxiamidina bruto (2,22 mmol, 1 eq.) é dissolvido em piridina (10 mL) e cloreto de acetila (266 µL, 3,75 mmol, 1,5 eq.) é adicionado. A mistura de reação é agitada a 120° C por 1 h, despejada em água, extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo para fornecer o produto esperado (precursor de Int 237). LCMS: PM (calc): 282; m/z PM (obsd): 283 (M+H).

2.15. 4-Ciclopropil-1-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-hidróxi-butano-1,4-diona (Int 053) e 2-(ciclopropanocarbonil)-4-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-etóxi-4-oxo-butanoato de benzila (Int 054)



Etapa i) Benzil éster do ácido 3-ciclopropil-3-oxo-propiónico e [4-(3,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-oxo-acetaldeído

[00335] Um frasco é carregado com ácido de Meldrum (50,3 g, 349 mmol, 1,0 eq.), DCM (300 mL) e piridina (900 mL, 1,1 mol, 3,2 eq.) e esfriado em um banho gelado. À solução resultante é adicionado em gotas cloreto de ciclopropano carbonila (35,0 mL, 386 mmol, 1,1 eq.). Após 2 h, o banho gelado é removido. Após 16 h, a mistura é combinada com HCl aquoso (2N, 700 mL) e DCM (200 mL) em um funil de separação e agitada. A fase orgânica é coletada e lavada com HCl aquoso (2N) (500 mL), salmoura (500 mL) e seca em MgSO₄ e carvão ativado. Após filtragem, os voláteis são removidos através de evaporação giratória. O resíduo é combinado com tolueno (100 mL) e álcool de benzila (37 mL, 356 mmol, 1,02 eq.) em um frasco de fundo redondo equipado com um condensador de refluxo e aquecido em refluxo. Após 16 h, a mistura é deixada esfriar para a temperatura ambiente. Voláteis são removidos através de evaporação giratória para fornecer o produto bruto.

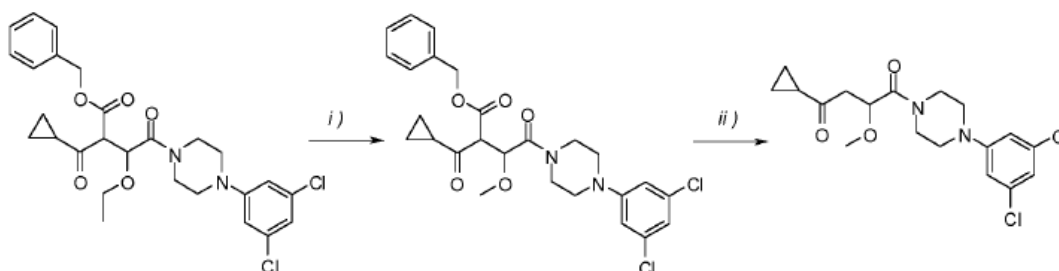
Etapa ii) 4-Ciclopropil-1-[4-(3,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidróxi-butano-1,4-diona e Benzil éster do ácido 2-ciclopropanocarbonil-4-[4-(3,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-3-etóxi-4-oxo-butírico

[00336] Um frasco é carregado com Int 149 (127 mg, 0,44 mmol, 1,0 eq.), o β -ceto éster da etapa i) (189 mg, 0,90 mmol, 2,0 eq.) e DCM (2 mL). Após 16 h, os voláteis são removidos através de evaporação giratória. O resíduo é combinado com $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20%) (81 mg, 0,12 mmol, 0,26 eq.), etanol (8 mL) e ciclo-hexeno (2,0 mL, 20 mmol, 45 eq.) em um frasco de fundo redondo e aquecido em refluxo. Após 1 h, a mistura é filtrada em um tampão de clarcel em um funil com fritas. Os voláteis são removidos através de evaporação giratória. O resíduo é carregado em uma coluna de sílica-gel e eluído com EtOAc/DCM (1:9), para fornecer o composto Int 053.

[00337] Subproduto Int 054 é obtido quando a etapa iv) é feita em escala e concentração maiores:

[00338] Um frasco de fundo redondo é carregado com o aldeído sintetizado na etapa iii) (3,72 g, 12,9 mmol, 1,0 eq.), o β -ceto éster da etapa i) (7,10 g, 32,5 mmol, 2,5 eq.) e DCM (10 mL) e deixado aberto para o ar. Após 16 h, voláteis foram removidos através de evaporação giratória. O resíduo é combinado com $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (10%) (2,06 g, 1,47 mmol, 0,11 eq.), etanol (100 mL) e ciclo-hexeno (25 mL, 250 mmol, 19 eq.) em um frasco de fundo redondo e aquecido em refluxo por 16 h e então deixado esfriar para a temperatura ambiente. A mistura é filtrada em papel filtro e os voláteis são removidos através de evaporação giratória. O resíduo é carregado em uma coluna de sílica-gel e eluída com EtOAc/DCM (1/20) para fornecer Int 054 (3,55 g).

2.16. 4-Ciclopropil-1-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metóxi-butano-1,4-diona (Int 056)



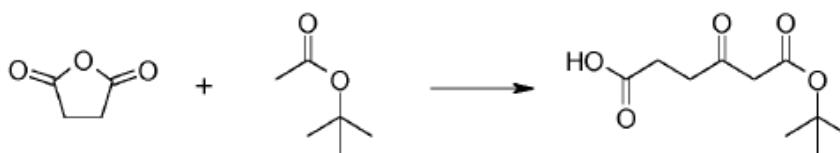
Etapa i) Benzil éster do ácido 2-ciclopropanocarbonil-4-[4-(3,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-3-metóxi-4-oxo-butírico

[00339] Um frasco é carregado com Int 054 (289 mg, 0,54 mmol, 1,0 eq.) e MeOH (8 mL) e aquecido a 60°C. Após 16 h, voláteis são removidos do filtrado através de evaporação giratória. O resíduo é carregado em uma coluna de sílica-gel e eluído com EtOAc/DCM (1:20) para fornecer o intermediário esperado.

Etapa ii) 4-Ciclopropil-1-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metóxi-butano-1,4-diona (Int 056)

[00340] O intermediário da *etapa i)* é agitado com MeOH (20 mL), Pd(OH)₂/C (10%) (45 mg, 0,032 mmol, 0,10 eq.) e ciclo-hexeno (4 mL, 39,5 mmol, 120 eq.) em um frasco de fundo redondo e aquecido para refluxo. Após 2 h, a mistura é filtrada em papel filtro. Os voláteis são removidos do filtrado através de evaporação giratória. O resíduo é carregado em uma coluna de sílica-gel e eluído com EtOAc/DCM (1:9) para fornecer Int 056.

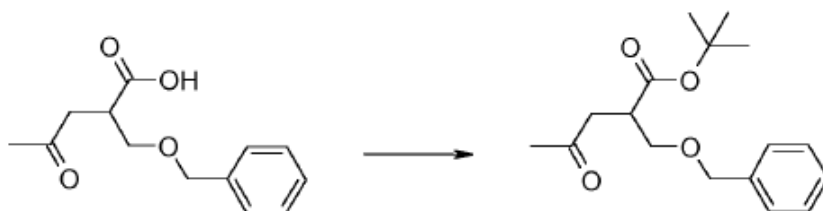
2.17. ácido 6-terc-butóxi-4,6-dioxo-hexanoico (Int 129)



[00341] Uma solução de n-butil lítio (1,6M em hexano) (25 mL, 40 mmol, 2,0 eq.) é adicionada a 0°C a uma solução agitada de 1,1,1,3,3,3-hexametildissilazana (8,5 mL, 41 mmol, 2,04 eq.) em THF anidro (17 mL). Após esfriar para -78°C, acetato de terc-butila (5,44 mL, 40 mmol, 2,0 eq.) é adicionado dentro de 20 min à solução e agitação é continuada por 45 min. A solução de éster de α-lítio acético resultante é adicionada em gotas durante 30 minutos a uma solução de anidrido succínico (2 g, 20 mmol, 1,0 eq.) em THF (24 mL). A mistura resultante é agitada por 3 h em banho de metanol/gelo seco enquanto a temperatura é deixada aumentar para -20°C.

[00342] A mistura de reação é aquecida para a temperatura ambiente, então HCl concentrado (4 mL) e água (25 mL) são adicionados. O solvente orgânico é evaporado e a solução aquosa resultante é ajustada para pH = 2 e extração com acetato de etila seguida. As camadas orgânicas são combinadas, secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o produto esperado (usado na etapa seguinte sem purificação adicional).

2.18. 2-(benziloximetil)-4-oxo-pentanoato de terc-butila (Int 137)



[00343] A uma solução de Int 138 (530 mg, 2,24 mmol, 1 eq.) em tolueno (7 mL) é adicionado di-terc-butil acetal de N,N-dimetilformamida (2,69 mL, 11,2 mmol, 5 eq.). A mistura de reação é aquecida a 100°C em um tubo vedado por 4,5 h, extinta através da adição de uma solução de NaHCO₃ saturada a 0°C, extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com solução de NaHCO₃ saturada, salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas, concentradas a vácuo e purificadas através de cromatografia rápida em sílica-gel (Heptano/EtOAc 100/0 a 60/40) para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 292; m/z PM (obsd): 315 (M+Na).

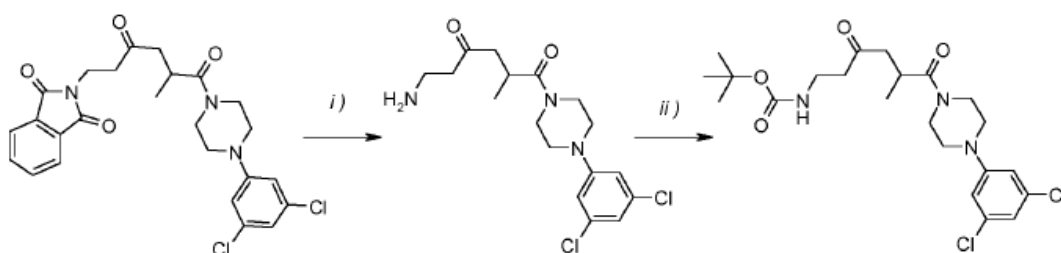
2.19. *terc-Butil éster do ácido (S)-4-(3,5-difluor-fenil)-3-metil-piperazina-1-carboxílico (Int 110)*



[00344] Uma mistura de terc-butil éster do ácido 4-ciclopropil-4-oxobutírico γ-cetoéster (120 g, 605 mmol, 1 eq.), (NH₄)₂CO₃ (494 g, 5,15 mol, 8,5 eq.), NaCN (60 g, 1,45 mol, 2,4 eq.), H₂O (600 mL) e etanol

(600 mL) é aquecida a 60°C por 18 h no reator vedado. A mistura de reação é despejada em uma mistura de EtOAc (900 mL) e água (900 mL) e a camada aquosa é adicionalmente extraída com EtOAc (3x 600 mL). A camada orgânica é concentrada até que apenas 100 mL de EtOAc permaneçam e adicionados 500 mL de éter de petróleo em gotas para fornecer o derivado de hidantoína esperado Int 110.

2.20. *N*-[6-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-5-metil-3,6-dioxo-hexil]carbamato de terc-butila



Etapa i) 6-Amina-1-[4-(3,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-2-metil-hexano-1,4-diona

[00345] A uma solução de Int 021 (341 mg, 0,68 mmol, 1,0 eq.) em etanol (27 mL) é adicionada metilamina (40% em água) (845 µL). Agitação é então manida em temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente orgânico é então removido sob pressão reduzida e o resíduo aquoso é diluído com água e K₂CO₃ (10%) e extraído com acetato de etila várias vezes. A camada orgânica combinada é lavada com água e salmoura, antes de ser seca, filtrada e concentrada sob pressão reduzida, para fornecer composto bruto usado diretamente na etapa seguinte.

***Etapa ii) N*-[6-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-5-metil-3,6-dioxo-hexil]carbamato de terc-butila (Int 150)**

[00346] O bruto da *etapa i)* é agitado em THF/MeOH (1/1) (14 mL). Dicarbonato de di-terc-butila (445 mg, 2,04 mmol, 3 eq.) é adicionado e a mistura é agitada sob refluxo por 18 h. Os solventes orgânicos são removidos e o bruto é purificado através de cromatografia rápida

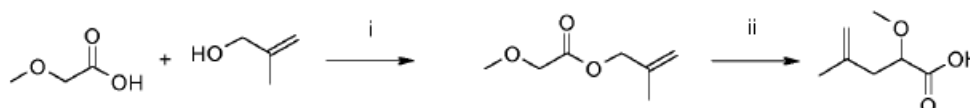
(DCM/Et₂O 100/0 a 0/100 e então DCM/MeOH 100/0 a 90/10) para fornecer o intermediário esperado. LCMS: PM (calc): 472; m/z PM (obsd): 472-476 (M+H).

2.21 2-metil-4-oxo-butanoato de terc-butila (Int 153)



[00347] Um frasco de três gargalos é carregado com uma solução de alceno Int 148 (6,3 g, 37 mmol, 1 eq.) e sudan III (cat.) em DCM e esfriado a -78°C. O₃ é borbulhado através da mistura de reação até que a cor ficasse azul-escuro. A mistura de reação é purgada com N₂ por 30 min, Me₂S é adicionado e a mistura de reação é deixada aquecer para temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação é lavada com água e salmoura, seca em MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada a vácuo. Purificação através de cromatografia rápida em sílica-gel (Heptano/EtOAc 100/0 a 80/20) forneceu o produto esperado.

2.22. ácido 2-metóxi-4-metil-pent-4-enoico (Int 154)



Etapa i) 2-Metil-alil éster do ácido metóxi-acético

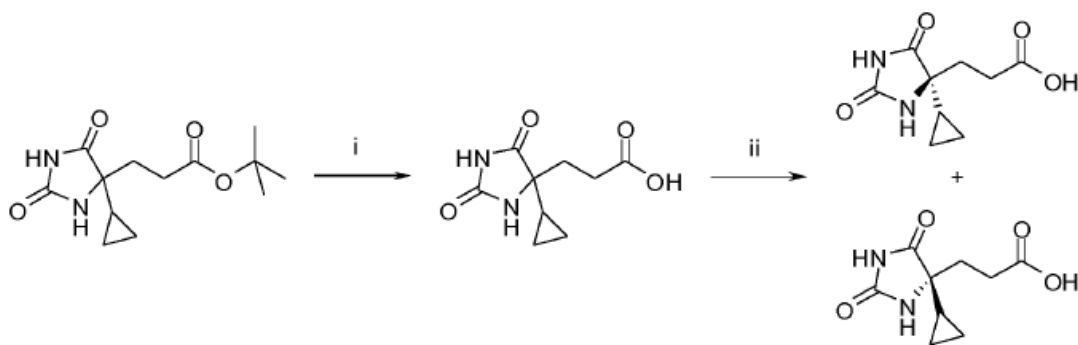
[00348] A uma solução de ácido metóxi-acético (15,54 g, 173 mmol, 1,1 eq.) e 2-metil-prop-2-en-1-ol (14,5 mL, 172 mmol, 1 eq.) em piridina (100 mL) a 0°C é adicionado cloreto de p-toluenossulfonila (33,08 g, 173 mmol, 1 eq.). Após 1 h, o banho frio é removido e a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação é concentrada a vácuo e combinada com EtOAc e uma solução de NaHCO₃ saturada é adicionada. A camada orgânica é coletada, lavada com uma solução de HCl 1N, água, salmoura, seca em MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o éster

esperado usado como é na etapa seguinte. LCMS: PM (calc): 144; m/z PM (obsd): 145 (M+H); 167 (M+Na).

Etapa ii) Ácido 2-metóxi-4-metil-pent-4-enoico (Int 154)

[00349] A uma solução do éster (1 g, 6,94 mmol, 1 eq.) em Et₂O seco (10 mL) é adicionado Et₃N (1 mL, 7,17 mmol, 1,03 eq.) e trifluorometanossulfonato de trimetilsilila (1,3 mL, 7,18 mmol, 1,03 eq.). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, uma solução de K₂CO₃ (5,45 g, 39,4 mmol, 5,68 eq.) em água (20 mL) é adicionada. Após 30 min, a mistura de reação é combinada com Et₂O, a camada aquosa é coletada, esfriada em um banho gelado e o pH ajustado para pH = 2 com H₃PO₄ (85%). A solução é saturada com NaCl e extraída com Et₂O. As camadas orgânicas combinadas são secas em MgSO₄ anidro, filtradas, concentradas a vácuo para fornecer o produto esperado usado desta maneira na etapa seguinte. LCMS: PM (calc): 144; m/z PM (obsd): 143 (M-H).

2.23. Ácido 3-(4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propanoico (Int 162) e Ácido 3-[(4S)-4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]propanoico (Int 163)



Etapa i) Ácido 3-(4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propanoico (Int 162)

[00350] Um frasco é carregado com uma solução de hidantoína (200 g, 746 mmol, 1 eq.) em dioxana (100 mL) e é esfriada em um banho gelado, HCl 6N em dioxana (1 L) é adicionado lentamente. A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 4 h e concen-

trada a vácuo. O sólido resultante é suspenso em 240 mL de acetonitrila, então agitado em refluxo por 1h e deixado esfriar para temperatura ambiente sob agitação. O sólido resultante é separado através de filtragem, lavado duas vezes com acetonitrila (2 x 30 mL) e finalmente seco sob vácuo a 45°C para fornecer o ácido carboxílico esperado.

Etapa ii) Ácido 3-[(4S)-4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]propanoico (Int 163)

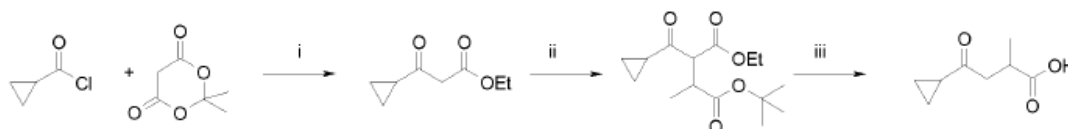
[00351] O ácido propiônico hidantoína racêmico é separado através de SFC para fornecer um isômero de eluição rápida (enantiômero (R)) e um isômero de eluição lenta (enantiômero (S)).

[00352] A purificação é feita em 2 estágios.

[00353] Condições da primeira separação: SFC preparativa, Coluna: ChiralPak AD-10 µm, 300 x 500 D.I., Fase móvel: A para CO₂ e B para Etanol, Gradiente: B 45%, Taxa de fluxo: 200 mL/min, Retropressão: (100 bar), Temperatura da coluna: 38°C, Comprimento de onda: 220 nm, Tempo de ciclo: ~10,0 min. O composto é dissolvido em metanol para ~120 mg/mL e carregado na coluna (16 mL por injeção). Após separação, as frações são secas através de evaporador giratório para obter os isômeros desejados.

[00354] Condições da segunda separação: HPLC preparativa, Coluna: C18, 250 x 50 mm D.I., Fase móvel: A para H₂O e B para Acetonitrila, Gradiente: B 5%-20% em 15 min linearmente, Taxa de fluxo: 80 mL/min, Comprimento de onda: 220 nm. O composto é dissolvido em metanol (~100 mg/mL) e carregado na coluna (100 mL por injeção). Após separação, a fração é concentrada através de evaporador giratório e a camada aquosa restante é liofilizada.

2.24. ácido 4-ciclopropil-2-metil-4-oxo-butanoico (Int 155)



Etapa i) Etil éster do ácido 3-ciclopropil-3-oxo-propiónico

[00355] A uma solução de ácido de Meldrum (2,2-dimetil-[1,3]dioxana-4,6-diona, 50,10 g, 0,347 mol, 1 eq.) em DCM (500 mL) e piridina (90 mL, 1,11 mol, 3,2 eq.) a 0o C, cloreto de ciclopropanocarbonila (35 mL, 0,386 mol, 1,1 eq.) é adicionado em gotas. Após 2 h, o banho frio é removido e a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro e combinada com uma solução de HCl 2N. A camada orgânica é coletada, lavada com salmoura, seca em MgSO₄ anidro, filtrada em carvão ativado e concentrada a vácuo. Este resíduo é absorvido em etanol (300 mL) e agitado em refluxo de um dia para o outro, concentrado a vácuo e purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel (Heptano/EtOAc 80/20) para fornecer o β-cetoéster esperado. LCMS: PM (calc): 156; m/z PM (obsd): 157 (M+H); 179 (M+Na)

Etapa ii) 4-terc-Butil éster 1-etil éster do ácido 2-ciclopropanocarbonil-3-metil-succínico

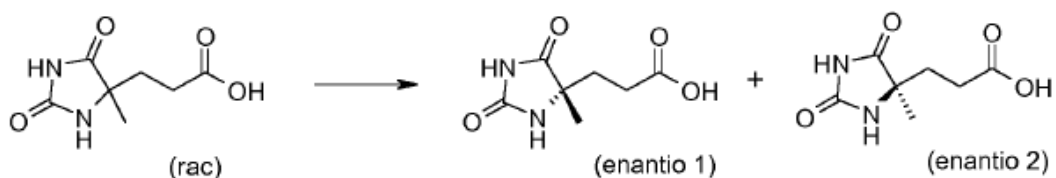
[00356] A uma solução do β-cetoéster (16,09 g, 0,103 mol, 1 eq.) em MEK (200 mL) são adicionados K₂CO₃ (28,56 g, 0,207 mol, 2 eq.), NaI (1,65 g, 0,011 mol, 0,1 eq.) e terc-butil éster do ácido 2-bromopropiónico (18 mL, 0,108 mol, 1,04 eq.). A mistura de reação é aquecida em refluxo por 40 h e esfriada para temperatura ambiente. Água é adicionada, a mistura de reação acidificada para pH 8 e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secas em MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo para fornecer o γ-cetoéster esperado usado como é na etapa seguinte. LCMS: PM (calc): 284; m/z PM (obsd): 307 (M+Na).

Etapa iii) Ácido 4-ciclopropil-2-metil-4-oxo-butanoico (Int 155)

[00357] A uma solução de γ-cetoéster (29,2 g, 0,103 mol, 1 eq.) em EtOH (100 mL) é adicionada uma solução de NaOH (12,6 g, 0,315 mol, 3 eq.) em água (100 mL). A mistura de reação é aquecida em re-

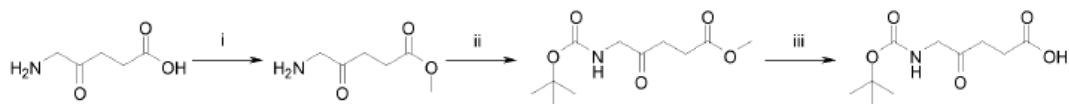
fluxo por 16 h, esfriada para temperatura ambiente, diluída com água (500 mL) e esfriada em um banho gelado. A isto foi adicionado em gotas H_3PO_4 (85%, 4 mL, 0,059 mol) e HCl concentrado (24 mL, 0,288 mol), o banho gelado é removido e a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 30 min. A mistura de reação é esfriada em um banho gelado e uma solução de NaOH (17 g, 0,425 mol) em água (50 mL) é adicionada para ajustar o pH para 8. A solução é combinada com DCM, a camada aquosa é coletada, esfriada em um banho gelado e o pH ajustado para pH=2 com HCl conc. A solução é saturada com NaCl e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas são secas em MgSO_4 anidro, filtradas, concentradas a vácuo para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 156; m/z PM (obsd): 157 (M+H); 179 (M+Na).

2.25 Ácido 3-[(4R)-4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]propanoico (Int 172)



[00358] O ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico racêmico (805 g) é separado através de SFC para fornecer 384 g do isômero de eluição rápida e 388 g do isômero de eluição mais lenta. Condições da separação: Instrumento: SFC preparativa Thar350, Coluna: ChiralPak AD-10 μm , 300 x 50 mm D.I., Fase móvel: A para CO_2 e B para iPrOH (TFA 0,1%), Gradiente: B 25%, Taxa de fluxo: 220 mL/min, Retropressão: (100 bar), Temperatura da coluna: 38°C, Comprimento de onda: 210 nm, Tempo de ciclo: ~3,8 min, Preparação da amostra: composto é dissolvido em metanol para ~80 mg/mL, Injeção: 1,0 mL por injeção, Processamento: após separação, as frações são secas pelo evaporador giratório em temperatura de banho de 40° C para obter os isômeros desejados.

2.26. ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-4-oxo-pentanoico (Int 173)



Etapa i) Metil éster do ácido 5-amino-4-oxo-pentanoico

[00359] A uma solução de cloridrato do ácido 5-amino-4-oxo-pentanoico (0,5 g, 2,98 mmol, 1 eq.) em MeOH (3 mL) a 0°C é adicionado cloreto de tionila (0,7 mL, 8,95 mmol, 3 eq.). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro e concentrada a vácuo para fornecer o éster de metila esperado (sal de cloridrato) usado desta maneira na etapa seguinte.

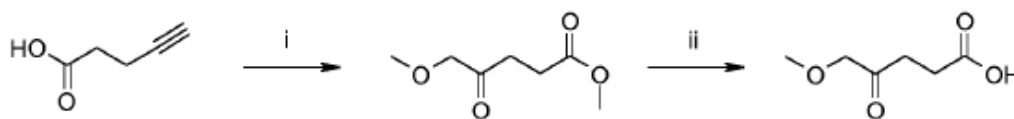
Etapa ii) Metil éster do ácido 5-terc-butoxicarbonilamina-4-oxo-pentanoico

[00360] A uma solução de éster de metila (0,54 g, 2,98 mmol, 1 eq.) e dicarbonato de di-terc-butila (1,3 g, 5,97 mmol, 2 eq.) em DFM seco (5 mL) a 0°C é adicionado Et₃N (0,8 mL, 5,97 mmol, 2 eq.). A mistura de reação é agitada a 0°C por 2 h, então em temperatura ambiente de um dia para o outro, concentrada a vácuo. O resíduo é absorvido em água, extraído com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são secas através de filtragem em coluna hidrofóbica e concentradas a vácuo para fornecer o derivado de NBoc esperado.

Etapa iii) Ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-4-oxo-pentanoico (Int 173)

[00361] A uma solução do éster de metila (0,495 g, 2,02 mmol, 1 eq.) em THF (4 mL) é adicionada uma solução de LiOH 1M (4 mL, 4 mmol, 2 eq.). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 3 h, neutralizada para pH 5 e concentrada a vácuo (azeótropo de tolueno) para fornecer o produto esperado usado como é na etapa seguinte.

2.27. Ácido 5-metóxi-4-oxo-pentanoico (Int 177)



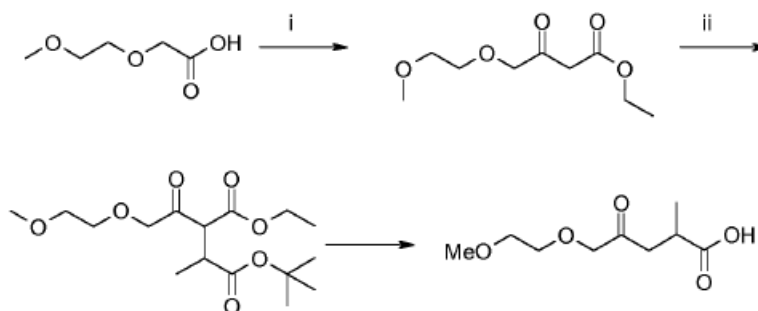
Etapa i) Metil éster do ácido 5-metóxi-4-oxo-pentanoico

[00362] A uma solução de iodosilbenzeno (4,75 g, 21,6 mmol, 1,5 eq.) em DCM (200 mL) a 0°C sob atmosfera de N₂ é adicionado ácido pent-4-inoico (1,41 g, 14,4 mmol) em porções. BF₃.OEt (3,65 mL, 28,8 mmol, 2 eq.) é adicionado em gotas e a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 30 min. O precipitado resultante é separado através de filtragem e seco sob N₂. MeOH (100 mL) é adicionado, a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, concentrada a vácuo e purificada através de cromatografia rápida em sílica-gel (Hexanos/EtOAc 700/300 a 400/60) para fornecer o derivado de éster de metóxi metila esperado usado como é na etapa seguinte.

Etapa ii) Ácido 5-metóxi-4-oxo-pentanoico (Int 177)

[00363] Uma solução de éster de metila (500 mg, 3,1 mmol, 1 eq.) e NaOH (625 mg, 15 mmol, 5 eq.) em THF (6,6 mL), água (4,4 mL) e MeOH (11 mL) é agitada em temperatura ambiente por 2 h. Então o pH é ajustado para 3,3 com HCl conc. A mistura de reação é extraída com EtOAc, as camadas orgânicas combinadas são secas em MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo para fornecer o produto esperado usado como é na etapa seguinte.

2.28. ácido 5-(2-metoxietóxi)-2-metil-4-oxo-pentanoico (Int 185)



Etapa i) Etil éster do ácido 4-(2-metóxi-etóxi)-3-oxo-butírico

[00364] A uma solução de ácido monoetil malônico (5,9 mL, 50 mmol, 1,25 eq.) em THF seco (200 mL) é adicionado etóxido de magnésio (2,86 g, 25 mmol, 0,625 eq.). A mistura de reação é agitada por 1,5 h e concentrada a vácuo. Em um outro frasco, CDI (7,13 g, 44 mmol, 1,1 eq.) é adicionado a uma solução de ácido (2-metóxi-etóxi)-acético (4,6 mL, 40 mmol, 1 eq.) em THF (200 mL). Após 4 h em temperatura ambiente, esta mistura de reação é adicionada ao sal de magnésio preparado acima. Esta mistura nova é aquecida em refluxo por 4 h, agitada em temperatura ambiente por 2 dias e concentrada a vácuo. O resíduo é absorvido em água e EtOAc, uma solução de HCl 0,5N é adicionada, a camada orgânica é coletada, seca em MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada a vácuo. Purificação através de cromatografia rápida em sílica-gel (Heptano/EtOAc 100/0 a 50/50) forneceu o β-cetoéster esperado. LCMS: PM (calc): 204; m/z PM (obsd): 205 (M+H); 227 (M+Na).

Etapa ii) 4-terc-Butil-éster 1-etil éster do ácido 2-[2-(2-metóxi-etóxi)-acetil]-3-metil-succínico

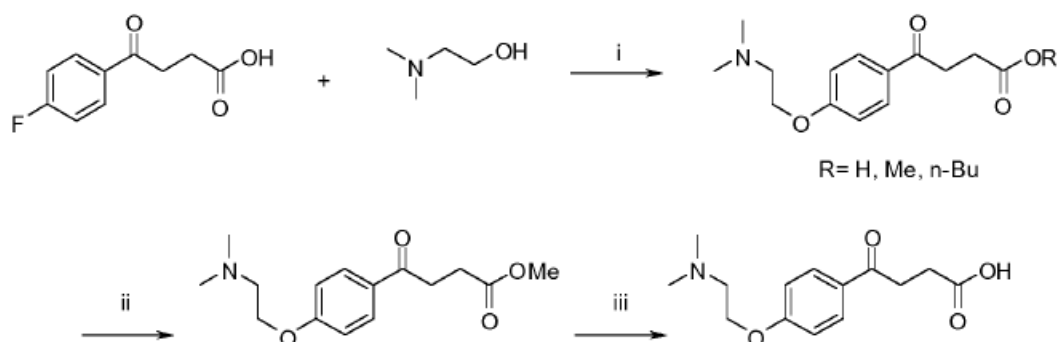
[00365] A uma solução do β-cetoéster (3 g, 14,7 mmol, 1 eq.) em MEK (60 mL) são adicionados K₂CO₃ (4,1 g, 29,5 mmol, 2 eq.), KI (0,32 g, 1,5 mmol, 0,1 eq.) e terc-butil éster do ácido 2-bromopropiônico (2,4 mL, 14,7 mmol, 1 eq.). A mistura de reação é aquecida em refluxo de um dia para o outro e concentrada a vácuo. O resíduo é absorvido em água e EtOAc, extraído com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são secas em MgSO₄ anidro, filtradas, concentradas a vácuo e purificadas através de cromatografia rápida em sílica-gel (Heptano/EtOAc 100/0 a 0/100) para fornecer o γ-cetoéster esperado. LCMS: PM (calc): 332; m/z PM (obsd): 333 (M+H), 355 (M+Na).

Etapa iii)

[00366] A uma solução de γ-cetoéster (332 mg, 1 mmol, 1 eq.) em

EtOH (1,5 mL) é adicionada uma solução de NaOH 2N (1,5 mL). A mistura de reação é aquecida em refluxo por 16 h, esfriada para temperatura ambiente, diluída com água (2 mL) e esfriada em um banho gelado. A isto são adicionados em gotas H_3PO_4 (85%, 16 μL) e HCl concentrado (180 μL), o banho gelado é removido e a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 30 min. A mistura de reação é esfriada em um banho gelado, uma solução de NaOH 2N é adicionada para ajustar o pH para 8. A solução é combinada com DCM, a camada aquosa é coletada, esfriada em um banho gelado e o pH ajustado para pH = 2 com HCl conc. A solução é saturada com NaCl e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas são secas em MgSO_4 anidro, filtradas, concentradas a vácuo para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 248; m/z PM (obsd): 249 (M+H); 271 (M+Na).

2.29 ácido 4-[4-(2-dimetilaminoetilóxi)fenil]-4-oxo-butanoico (Int 189)



Etapa i)

[00367] A uma solução de ácido 4-(4-flúor-fenil)-4-oxo-butírico (1 g, 5,1 mmol, 1 eq.) em DMA (20 mL) são adicionados 2-dimetilamino-etanol (1,02 mL, 10,2 mmol, 2 eq.) e KOH (1,43 g, 25,5 mmol, 5 eq.). A mistura de reação é aquecida a 120°C por 1 h, 2-dimetilamino-etanol (1,02 mL, 2 eq.) é adicionado, aquecimento é prosseguido por 2 h, 2-dimetilamino-etanol (4,08 mL, 8 eq.) é adicionado, aquecimento é prosseguido por 3 h. Uma solução de HCl 2N é adicionada e a mistura

de reação é extraída com EtOAc e n-BuOH. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo é absorvido em MeOH e o precipitado é filtrado. Análise da precipitação mostra uma mistura de ácido carboxílico esperado contaminada com éster de metila e éster de n-butila. A mistura é usada desta maneira na etapa seguinte. LCMS: PM (calc): 265 (R=H); 279 (R=Me); 321 (R=n-Bu); m/z PM (obsd): 266 (M+H, R=H), 280 (M+H, R=Me), 322 (M+H, R=n-Bu).

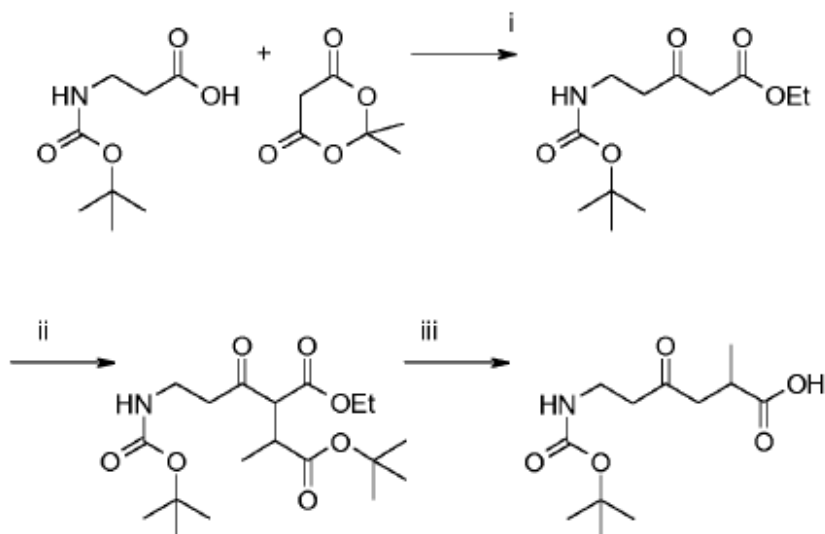
Etapa ii)

[00368] A uma solução da mistura acima de ácido carboxílico, éster de metila e éster de n-butila em MeOH (100 mL) é adicionado HCl conc. (4 mL). A mistura de reação é aquecida a 70° C de um dia para o outro e concentrada a vácuo. O resíduo é absorvido com solução de NaHCO₃ saturada, extraído com EtOAc, as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo. Purificação através de cromatografia rápida em sílica-gel (DCM/MeOH 100/0 a 80/20) fornece o derivado de éster de metila esperado. LCMS: PM (calc): 279; m/z PM (obsd): 280 (M+H).

Etapa iii)

[00369] A uma solução de éster de metila (535 mg, 1,92 mmol, 1 eq.) em MeOH (16 mL) é adicionada uma solução de NaOH 2N (1,15 mL, 2,3 mmol, 1,2 eq.). A mistura de reação é aquecida a 70° C por 2 h e concentrada a vácuo para fornecer o produto esperado usado como é na etapa seguinte. LCMS: PM (calc): 265/ m/z PM (obsd): 266 (M+H).

2.30 Ácido 6-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metil-4-oxo-hexanoico (Int 191)



Etapa i) Etil éster do ácido 5-terc-butoxicarbonilamina-3-oxo-pentanoico

[00370] A uma solução de ácido 3-terc-butoxicarbonilamina-propiónico (1 g, 5,29 mmol, 1 eq.) em DCM (30 mL) a 0°C sob atmosfera de N₂ são adicionados em porções DMAP (969 mg, 7,93 mmol, 1,5 eq.) e 2,2-dimetil-[1,3]-dioxano-4,6-diona (838 mg, 5,81 mmol, 1,1 eq.) e finalmente EDC.HCl (1,22 g, 6,34 mmol, 1,2 eq.). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, diluída com DCM e lavada com uma solução de KHSO₄ 5%, salmoura, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada a vácuo. Este resíduo é absorvido em etanol seco (20 mL) e a mistura de reação é agitada em refluxo de um dia para o outro, concentrada a vácuo e purificada através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com DCM/EtOAc 100/0 a 50/50) para fornecer o β-cetoéster. LCMS: PM (calc): 259; m/z PM (obsd): 282 (M+Na).

Etapa ii) terc-Butil éster 1-etil éster do ácido 2-(3-terc-butoxicarbonilamina-propionil)-3-metil-succínico

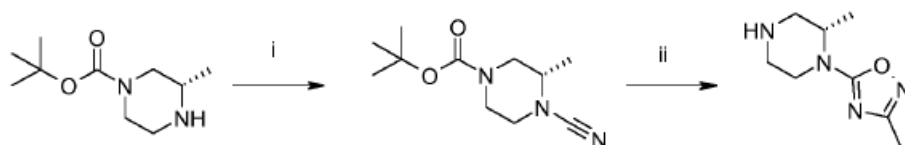
[00371] A uma solução do β-cetoéster (919 mg, 3,54 mmol, 1 eq.) em MEK são adicionados K₂CO₃ (980 mg, 7,09 mmol, 2 eq.), NaI (53 mg, 0,35 mmol, 0,1 eq.) e terc-butil éster do ácido 2-bromo-propiónico (588 µL, 3,54 mmol, 1 eq.). A mistura de reação é agitada a 95°C por

24 h e esfriada para temperatura ambiente. Água é adicionada, a mistura de reação acidificada para pH 8 e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel (eluindo com heptano/EtOAc 100/0 a 80/20) para fornecer o γ -cetoéster esperado. LCMS: PM (calc): 387; m/z PM (obsd): 388 (M+H).

Etapa iii) Ácido 6-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metil-4-oxo-hexanoico (Int 191)

[00372] A uma solução do γ -cetoéster (1,2 g, 3,1 mmol, 1 eq.) em EtOH (4,7 mL) é adicionada uma solução de NaOH 2N (4,65 mL, 9,29 mmol, 3 eq.). A mistura de reação é aquecida em refluxo por 16 h, esfriada para temperatura ambiente, diluída com água (500 mL) e esfriada em um banho gelado. A isto é adicionado em gotas H₃PO₄ (85%, 48 μ L) e HCl conc. (3,4 mL), o banho gelado é removido e a mistura de reação agitada em temperatura ambiente por 2 dias. A mistura de reação é esfriada em um banho gelado, uma solução de NaOH 2N é adicionada para ajustar o pH para 8. A solução é combinada com DCM, a camada aquosa é coletada, esfriada em um banho gelado e o pH ajustado para pH 3-4 com HCl 2N. A solução é extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas são secas em MgSO₄ anidro, filtradas, concentradas a vácuo para fornecer o produto esperado. LCMS: MW (calc): 259; m/z PM (obsd): 260 (M+H).

2.31. 3-metil-5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]-1,2,4-oxadiazol (Int 238)



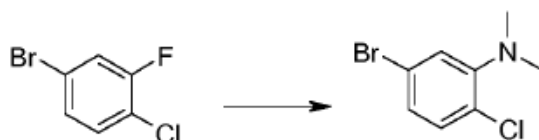
Etapa i) terc-Butil éster do ácido (S)-4-ciano-3-metil-piperazina-1-carboxílico

[00373] Igual a 2.13, etapa i.

Etapa ii) 3-Metil-5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]-1,2,4-oxadiazol (Int 238)

[00374] A uma solução de terc-butil éster do ácido (S)-4-ciano-3-metil-piperazina-1-carboxílico (617 mg, 2,74 mmol, 1 eq.) e N-hidróxi-acetamida (304 mg, 4,11 mmol, 1,5 eq.) em THF (10 mL) e EtOAc (10 mL) sob argônio, é lentamente adicionado ZnCl_2 (1M em Et_2O , 6,85 mL, 6,85 mmol, 2,5 eq.) e a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 3 h e concentrada a vácuo. O resíduo é dissolvido em etanol (20 mL) e HCl conc. é adicionado (2,5 mL). A solução resultante é agitada a 100°C por 4 h, esfriada e concentrada a vácuo. O resíduo é dissolvido em água e o pH ajustado para 12 com NaOH 2M. O precipitado branco é filtrado e o filtrado de água extraído com MeOH 10% em DCM. As camadas orgânicas combinadas são evaporadas a vácuo para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 182; m/z PM (obsd): 183 (M+H).

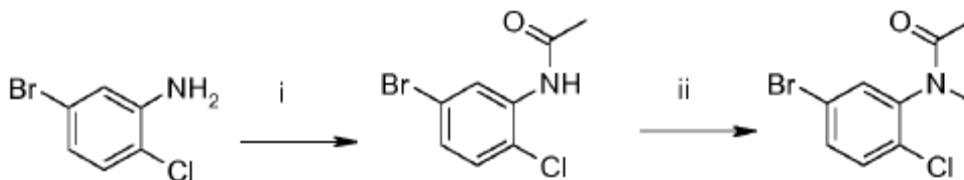
2.32 5-bromo-2-cloro-N,N-dimetil-anilina (Int 285)



[00375] 1-Bromo-4-cloro-3-flúor-benzeno (367 μL , 3,00 mmol, 1,0 eq.), cloridrato de dimetilamina (489 mg, 6,0 mmol, 2,0 eq.) e DIPEA (1,6 mL, 9,0 mmol, 3,0 eq.) são aquecidos em DMA (5 mL) em um frasco de micro-ondas vedado a 115°C por 18 h, então 125°C por 2 dias. Cloridrato de dimetilamina (400 mg, 4,9 mmol, 1,6 eq.) é adicionado à mistura de reação e o frasco é aquecido a 130°C por 2 dias. A mistura de reação é então despejada em água e salmoura. A camada aquosa é extraída 3 vezes com EtOAc. As fases orgânicas combinadas são lavadas sucessivamente com água e salmoura, secas em Na_2SO_4 anidro, filtradas, concentradas a vácuo e purificadas através de cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer o produto espera-

do. LCMS: PM (calc): 233; m/z PM (obsd): 234-236 (M+H).

2.33. *N*-(5-bromo-2-cloro-fenil)-*N*-metil-acetamida (Int 286)



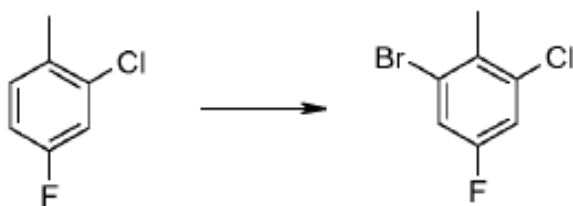
Etapa i) N-(5-Bromo-2-cloro-fenil)-acetamida

[00376] A uma solução de 3-bromo-6-cloroanilina (2,0 g, 9,7 mmol, 1,0 eq.) em DCM (30 mL) é adicionado anidrido acético (1,1 mL, 11,6 mmol, 1,2 eq.). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 22 h. A mistura de reação é lavada sucessivamente com água e uma solução de NaHCO₃ saturada. A camada orgânica é seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo bruto é agitado em DCM e Et₂O é adicionado. A suspensão resultante é filtrada e o sólido é seco sob sucção para fornecer a acetamida esperada. PM (calc): 247; m/z PM (obsd): 248-250 (M+H).

Etapa ii) N-(5-bromo-2-cloro-fenil)-*N*-metil-acetamida (Int 286)

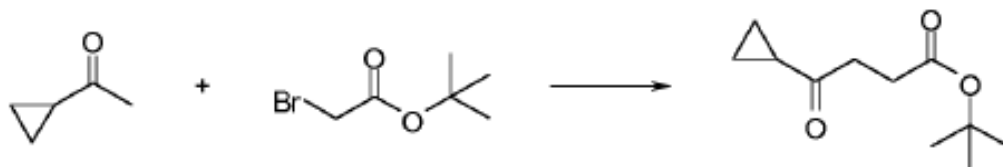
[00377] A uma solução de 3-bromo-6-cloroacetanilida (1,53 g, 6,2 mmol, 1,0 eq.) em DM F(17 mL) é adicionado hidreto de sódio (322 mg, 8,1 mmol, 1,3 eq.) sob atmosfera de nitrogênio. Após 10 min agitando em temperatura ambiente, iodeto de metila (502 µL, 8,1 mmol, 1,3 eq.) é adicionado. A mistura de reação é deixada agitar em temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio por 18 h. A mistura é despejada em água e salmoura e extraída 3 vezes com EtOAc. As fases orgânicas combinadas são lavadas sucessivamente com água e salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas, concentradas a vácuo e purificadas através de cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 261; m/z PM (obsd): 262-264 (M+H).

2.34. 1-bromo-3-cloro-5-flúor-2-metil-benzeno (Int 287)



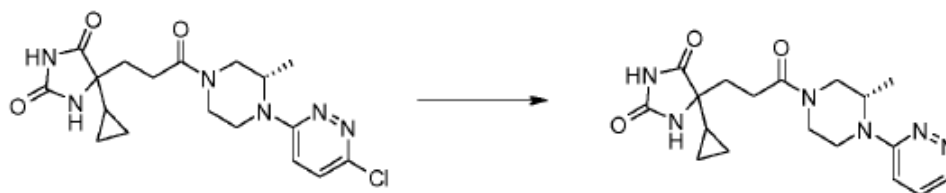
[00378] Ácido sulfúrico (0,9 mL) e NBS (1,0 g, 6,0 mmol, 1,2 eq.) são adicionados a uma solução de 2-cloro-4-fluortolueno (604 μ L, 5,0 mmol, 1,0 eq.) em TFA (3 mL). A mistura de reação é deixada agitar em temperatura ambiente por 18 h. A reação é extinta com salmoura a 0o C, então extraída duas vezes com DCM. As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas, concentradas a vácuo e purificadas através de cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer o produto esperado como uma mistura, que é usada da maneira que é na etapa seguinte.

2.35. *terc-butil éster do ácido 4-ciclopropil-4-oxo-butírico*

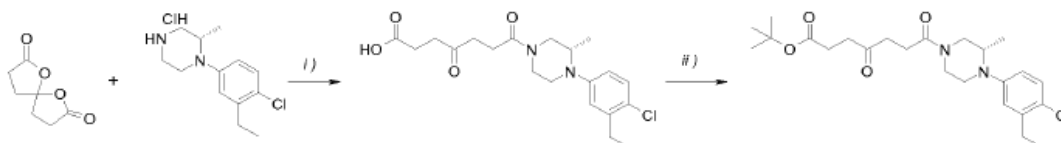


[00379] Uma solução de LDA (3,0 L, 5,98 mol, 1,17 eq.) em THF (2,5 L) é esfriada para -78°C. Uma solução de 1-ciclopropiletanona (460 g, 5,11 mol, 1 eq.) em THF (0,5 L) é adicionada em gotas, então aquecida para -20°C e agitada por 30 min. A mistura de reação é esfriada para -78°C e bromoacetato de terc-butila (997 g, 5,11 mol, 1 eq.) em THF (0,5 L) é adicionado lentamente. A reação é agitada a 0o C de um dia para o outro, extinta com NH₄Cl aq. saturado (3,3 L), extraída com EtOAc (0,5 L x 3), lavada com salmoura (0,5 L x 2), NH₄Cl aq. saturado (1L) e salmoura (1L), seca em Na₂SO₄ anidro. Purificação através de destilação sob pressão reduzida (5 mbar, 95°C) fornece o γ -cetoéster esperado.

2.36. *5-Ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-meti-4-piridazin-3-il-piprazin-1-*

il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona (Cpd 302)

[00380] A uma suspensão de Cpd 285 (72 mg, 0,177 mmol, 1,0 eq.) em EtOH (1,7 mL) e DMF (0,7 mL) é adicionado Et₃N (0,2 mL, 1,44 mmol, 8 eq.). A mistura é aquecida a 40-50°C e Pd/C (14 mg) é adicionado. A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente por 21 horas. A mistura é filtrada em diatonita e evaporada sob vácuo. O resíduo bruto é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer o produto esperado.

2.37. Int 317***Etapa i)***

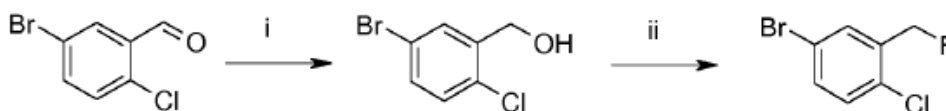
[00381] Um frasco é carregado com 1,6-dioxaspiro[4.4]nonano-2,7-diona (47,4 mg, 0,30 mmol, 1 eq.), Int 313 (79 mg, 0,29 mmol, 0,95 eq.), dioxana seca (2 mL) e trietil amina (0,2 mL, 1,4 mmol, 4,7 eq.). Após 16 h, a mistura é combinada com DCM (100 mL) e H₃PO₄/NaH₂PO₄ aquoso (1M, 100 mL) em um funil de separação. A fase orgânica é coletada, lavada com salmoura (100 mL) e seca em MgSO₄. Após filtração, os voláteis são removidos através de evaporação giratória para fornecer o produto esperado que é usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa ii)

[00382] Um recipiente de pressão é carregado com o ácido sintetizado na *etapa i)* (0,92 mol), DCM (10 mL) e esfriado em um banho de NaCl/gelado (-20°C). Isobuteno (3,06 g, 54,5 mmol, 59 eq.) é conden-

sado na solução fria e H_2SO_4 concentrado (0,1 mL, 1,8 mmol, 2,0 eq.) é adicionado. O recipiente é hermeticamente vedado, e então o banho frio é removido. Após 16 h, o recipiente é esfriado em um banho de NaCl/frio (-20°C) e aberto. Et_3N (1,0 mL, 7,2 mmol, 7,8 eq.) é adicionado e o banho frio é removido. Uma vez todos os voláteis tendo evaporado, a mistura é combinada com H_2O (100 mL) e DCM (100 mL) em um funil de separação e agitada. A fase orgânica é coletada, lavada com salmoura (100 mL) e seca em MgSO_4 . Após filtração, os voláteis são removidos do filtrado através de evaporação giratória. O resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc/DCM 1:4) para fornecer o composto esperado Int 317.

2.38. Int 318



Etapa i)

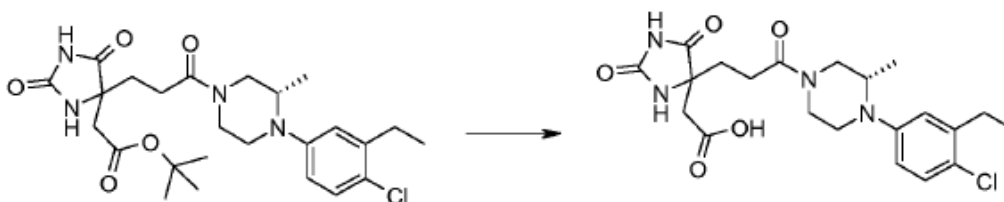
[00383] Tetraboroidreto de sódio (345 mg, 9,1 mmol, 2,0 eq.) é adicionado em porções a uma solução de 5-bromo-2-cloro-benzaldeído (1,0 g, 4,6 mmol, 1,0 eq.) em EtOH (12,5 mL). A mistura de reação é deixada agitar em temperatura ambiente por 40 min. Água e EtOAc são adicionados e a mistura de reação é extraída 3 vezes com EtOAc. As fases orgânicas são combinadas, secas em Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas a vácuo para fornecer o intermediário esperado.

Etapa ii)

[00384] Trifluoreto de dietilaminoenxofre (393 μL , 2,7 mmol, 2,0 eq.) é adicionado lentamente a uma solução de álcool de 5-bromo-2-clorobenzila (200 mg, 1,4 mmol, 1,0 eq.) em DCM (2 mL) a 0°C . A mistura de reação é deixada aquecer para a temperatura ambiente por 1h45. A mistura de reação é concentrada até secagem e absorvida em DCM. Uma solução de NaHCO_3 saturada é cuidadosamente adiciona-

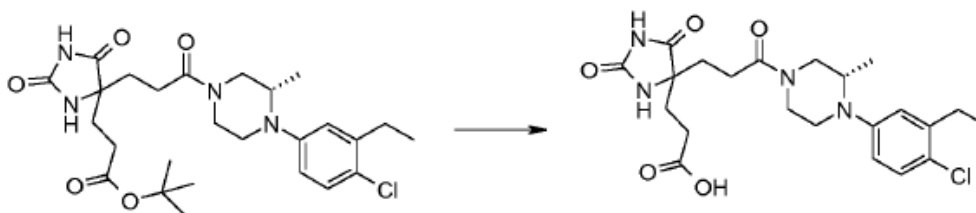
da e as camadas são separadas. As camadas orgânicas combinadas são lavadas 3 vezes com água, secas em Na_2SO_4 anidro, filtradas, concentradas a vácuo para fornecer o produto esperado que é usado desta maneira na etapa seguinte.

2.39. Cpd 471



[00385] Um frasco é carregado com Int 315 (28 mg, 0,06 mmol, 1,0 eq.) e uma solução de HCl em dioxana (4N) (1 mL) é adicionada e agitação é mantida em temperatura ambiente por 3 h. A mistura de reação é diluída com água, uma solução de NaHCO_3 é adicionada e extraída com DCM. As camadas orgânicas são combinadas e evaporadas sob pressão reduzida para obter produto bruto que é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel (DCM/MeOH 100/0 a 92/8) para fornecer o ácido carboxílico esperado. LCMS: PM (calc): 450; m/z PM (obsd): 451-453 ($\text{M}+\text{H}$).

2.40. Cpd 477



[00386] Um frasco é carregado com Cpd 475 (68 mg, 0,013 mmol, 1,0 eq.) e uma solução de HCL em dioxana (4,0M, 10 mL, 40 mmol, 300 eq.). O frasco é tampado com um borbulhador de óleo e lentamente fluxado com uma corrente de N_2 . Após 64 h, os voláteis são removidos através de evaporação giratória e o resíduo é dissolvido em uma solução de HCl em dioxana (4,0M, 10 mL, 40 mmol, 300 eq.). A mistura de reação é deixada agitar em temperatura ambiente por 40 h. Os

voláteis são removidos através de evaporação giratória. O resíduo é dissolvido em DMSO e purificado através de LC-MS preparativa para fornecer o produto esperado. LCMS: PM (calc): 464; m/z PM (obsd): 465 (M+H).

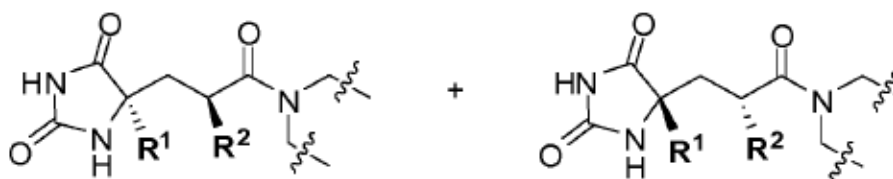
2.41. (5S)-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3-Cloro-4-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metoximetil-imidazolidina-2,4-diona (Cpd 455): separação quiral através de SFC

[00387] O Cpd 432 é purificado através de SFC usando as condições que seguem:

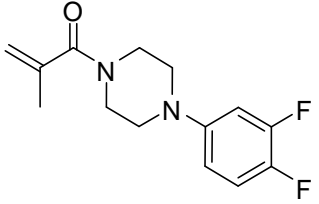
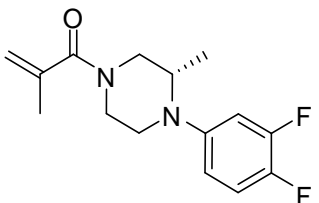
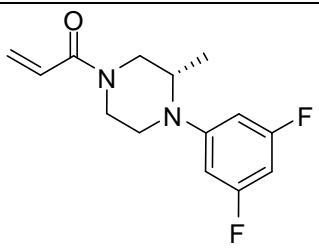
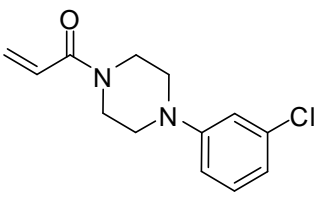
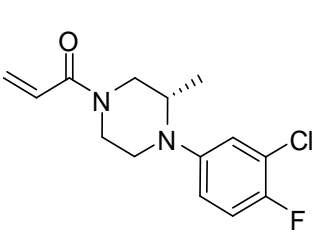
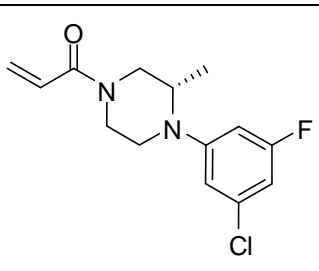
- Instrumento: Waters Thar SFC prep100
- Coluna: Chiralpak IA (20 x 250 mm), 5 μ M
- Fase móvel: Isocrática EtOH 35% e CO₂ 65%
- Taxa de fluxo: 100 mL/min

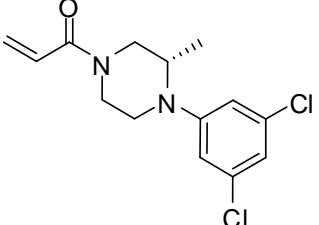
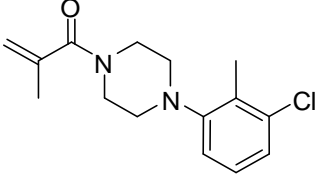
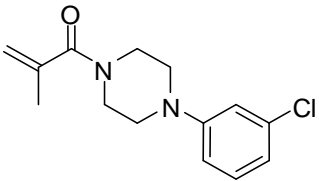
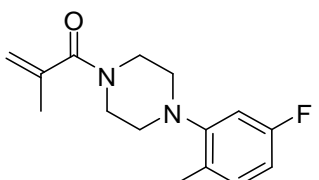
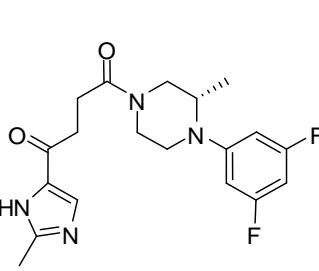
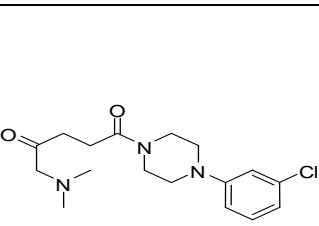
[00388] Cpd 432 (1,372 g) é dissolvido em EtOH (70 mL) (aproximadamente 20 mg/mL), Volume de injeção 1500 μ L que iguala a carga de 30 mg em coluna por injeção, número total de pilhas: 49. Esta purificação fornece o produto esperado Cpd 455 como um enantiômero único.

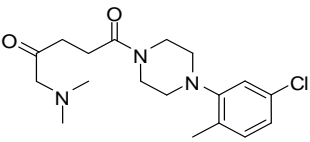
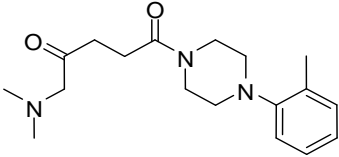
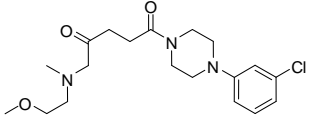
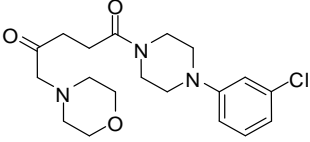
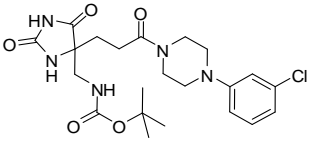
Tabela II. Intermediário ilustrativo para a síntese de compostos ilustrativos da invenção trans:



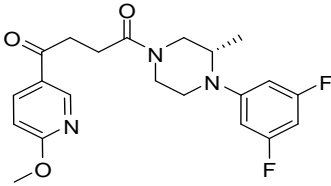
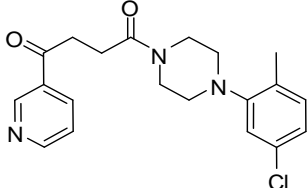
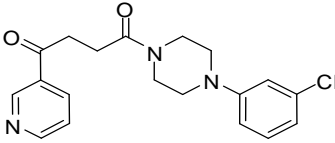
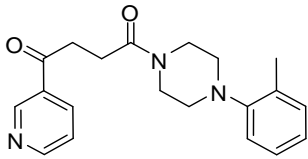
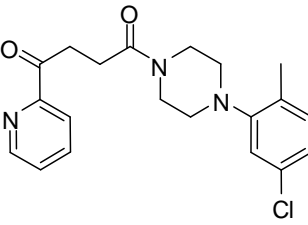
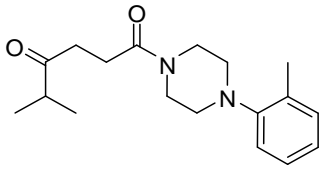
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
001		1-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-prop-2-en-1-ona	D1a	Cloreto de 2-Metil- acrilóila + 1-(3,5-dicloro fe-nil)piperazina	299	299 - 301

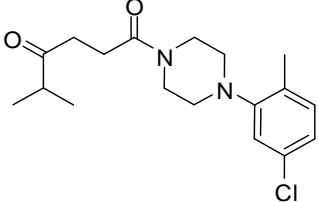
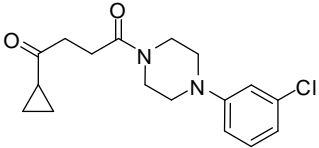
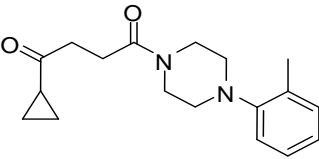
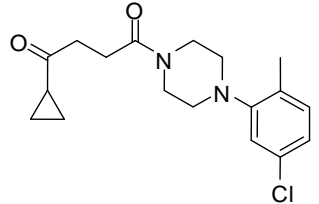
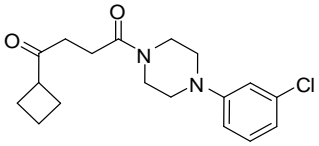
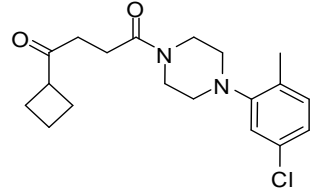
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
002		1-[4-(3,4-difluorophenil)pi perazin-1-il]-2- metil-prop-2-en- 1-ona	D1a	2-Metil-acrilóil cloreto + 1- (3,4-difluoro fe- nil)piperazina	266	267
003		1-[(3S)-4-(3,4- difluorfenil)-3- metil-piperazin- 1-il]-2-metil- prop-2-en-1-ona	D1a	Cloreto de 2- metil-acrilóila + Int 199	280	281
004		1-[(3S)-4-(3,5- difluorfenil)-3- metil-piperazin- 1-il]-prop-2-en- 1-ona	D1a	Cloreto de acrilóila + Int 207	266	267
005		1-[4-(3- clorofenil)pipera zin-1-il]prop-2- en-1-ona	D1a	Cloreto de acrilóila + 1- (3- Clorofe- nil)piperazina	251	N.A.
006		1-[(3S)-4-(3- cloro-4- fluorfenil)-3- metil-piperazin- 1-il]prop-2-en-1- ona	D1a	Cloreto de acrilóila + Int 198	283	283- 285
007		1-[(3S)-4-(3- cloro-5- fluorfenil)-3- metil-piperazin- 1-il]prop-2-en-1- ona	D1a	Cloreto de acrilóila + Int 206	283	283- 285

Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
008		1-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona	D1a	Cloreto de acrilóila + Int 197	299	299-301
009		1-[4-(3-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-2-metil-prop-2-en-1-ona	D1b	Cloreto de 2-metil-acrilóila + Int 196	279	279-281
010		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-prop-2-en-1-ona	D1a	Cloreto de 2-metil-acrilóila + 1-(3-Clorofenil)piperazina	265	N.A.
011		1-[4-(5-flúor-2-metilfenil)piperazin-1-il]-2-metil-prop-2-en-1-ona	D1a	Cloreto de 2-metil-acrilóila + Int 204	262	N.A.
012		1-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il]-4-(2-metil-1H-imidazol-5-il)butano-1,4-diona	D2a	2-Metil-1H-imidazol-4-carbaldeído + Int 004	376	377
013		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-5-(dimetilamino)pentano-1,4-diona	H2	Int 178 + 1-(3-clorofenil)piperazina	338	N.A.

Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
014		1-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-5-(dimetilamino)pentano-1,4-diona	H2	Int 178 + 1-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina	352	N.A.
015		5-(dimetilamino)-1-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]pentano-1,4-diona	H2	Int 178 + Biclórídato de 1-(o-tolil)piperazina	317	N.A.
016		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-5-[2-metoxietil(metil)amino]pentano-1,4-diona	H2	Int 130 + 1-(3-clorofenil)piperazina	382	N.A.
017		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-5-morfolina-pentano-1,4-diona	H2	Int 131 + 1-(3-clorofenil)piperazina	380	N.A.
018		N-[[4-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]metil]carbamato de terc-butila	F	Int 127	480	N.A.

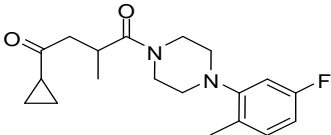
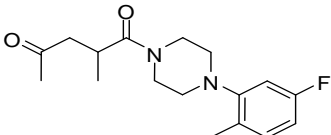
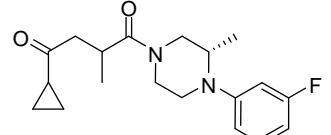
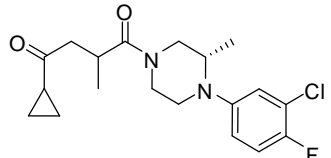
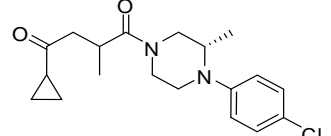
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
019		N-[[4-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]metil]carbamato de terc-butila	F	Int 128	514	N.A.
020		1-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-5-metóxi-pentano-1,4-diona	H2	Int 177 + 1-(3,5-diclorofenil)piperazina	359	359-361
021		2-[6-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-5-metil-3,6-dioxo-hexil]isoindolina-1,3-diona	D2a	Int 001 + 3-(1,3-Dioxo-1,3-diidroisoindol-2-il)-propionaldeído	502	502-504-506
022		1-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(1-metilpirazol-3-il)butano-1,4-diona	D2a	Int 004 + 1-Metil-1H-pirazol-3-carbaldeído	376	377
023		1-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(2-metiloxazol-4-il)butano-1,4-diona	D2a	Int 004 + 2-Metil-oxazol-4-carbaldeído	377	378

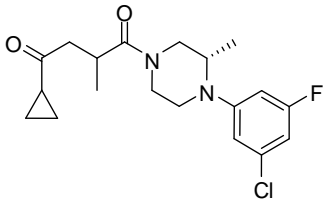
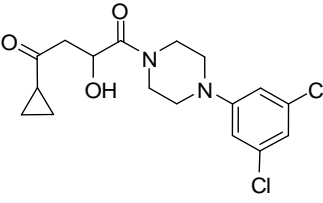
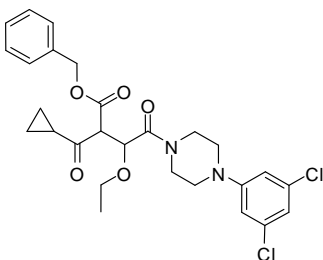
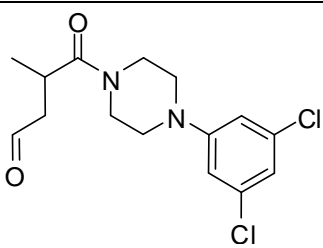
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
024		1-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(6-metóxi-3-piridil)butano-1,4-diona	D2a	Int 004 + 6-Metóxi-piridina-3-carbaldeído	403	404
025		1-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-4-(3-piridil)butano-1,4-diona	H1	Ácido 4-oxo-4-piridin-3-il-butírico + 1-(5-Cloro-2-metilfenil)-piperazina	372	372-374
026		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-4-(3-piridil)butano-1,4-diona	H1	Ácido 4-oxo-4-piridin-3-il-butírico + 1-(3-clorofenil)piperazina	358	358-360
027		1-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]-4-(3-piridil)butano-1,4-diona	H1	Ácido 4-oxo-4-piridin-3-il-butírico + Bi-cloridrato de 1-(o-tolil)piperazina	337	338
028		1-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-4-(2-piridil)butano-1,4-diona	H1	Ácido 4-oxo-4-piridin-2-il-butírico + 1-(5-Cloro-2-metilfenil)-piperazina	372	372-374
029		5-metil-1-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]hexano-1,4-diona	H3	Ácido 5-metil-4-oxoexanoico + Bicloridrato de 1-(o-tolil)piperazina	302	N.A.

Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
030		1-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-5-metilhexano-1,4-diona	H3	Ácido 5-metil-4-oxoexanoico + 1-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina	337	N.A.
031		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-4-ciclopropilbutano-1,4-diona	H3	Ácido 4-ciclopropil-4-oxobutírico + 1-(3-Clorofenil)piperazina	321	N.A.
032		1-ciclopropil-4-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]butano-1,4-diona	H3	Ácido 4-ciclopropil-4-oxobutírico + Bicloridrato de 1-(o-tolil)piperazina	300	N.A.
033		1-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-4-ciclopropilbutano-1,4-diona	H3	Ácido 4-ciclopropil-4-oxobutírico + 1-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina	335	N.A.
034		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-4-ciclobutilbutano-1,4-diona	H3	Ácido 4-ciclobutil-4-oxo-butírico + 1-(3-clorofenil)piperazina	335	335-337
035		1-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-4-ciclobutilbutano-1,4-diona	H3	Ácido 4-ciclobutil-4-oxo-butírico + 1-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina	349	349-351

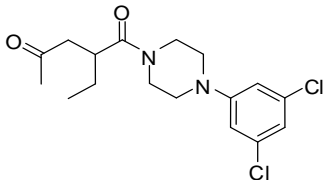
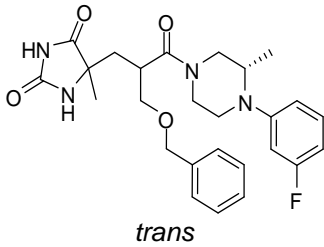
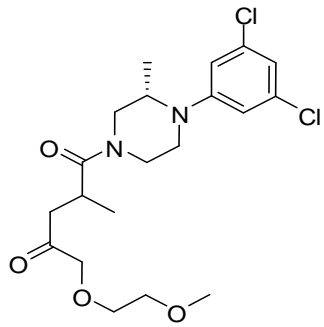
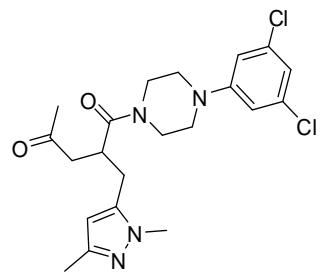
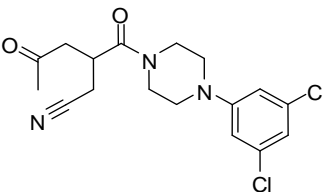
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
036		1-[4-(3-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-4-ciclopropilbutano-1,4-diona	H3	Ácido 4-ciclopropil-4-oxobutírico + 1-(3-cloro-2-metilfenil)-piperazina	335	N.A.
037		1-ciclopropil-4-[4-(3-flúor-2-metilfenil)piperazin-1-il]butano-1,4-diona	H3	Ácido 4-ciclopropil-4-oxobutírico + 1-(3-flúor-2-metilfenil)piperazina	318	N.A.
038		1-[4-(3-flúor-2-metilfenil)piperazin-1-il]-4-(2-piridil)butano-1,4-diona	H3	Ácido 4-oxo-4-piridin-2-il-butírico + 1-(3-flúor-2-metilfenil)-piperazina	355	N.A.
039		1-[4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-il]-4-(2-piridil)butano-1,4-diona	H3	Ácido 4-oxo-4-piridin-2-il-butírico + 1-(2,3-dimetilfenil)-piperazina	351	N.A.
040		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-4-ciclopropil-2-metil-butano-1,4-diona	D2b	Int 010 + ciclopropano oxaldeído	335	335-337
041		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]hexano-1,4-diona	D2b	Int 005 + propanal	309	N.A.

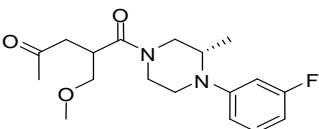
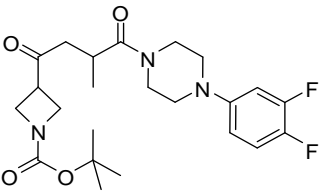
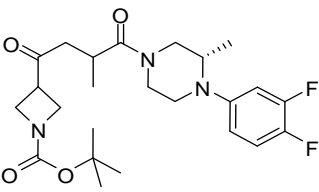
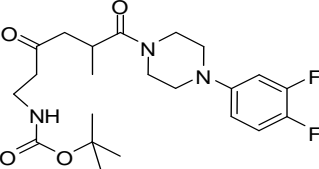
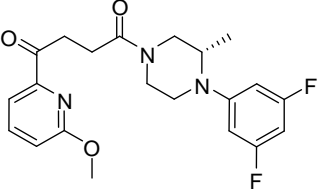
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
042		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-4-(3-metoxifenil)butano-1,4-diona	D2b	Int 005 + 3-Metoxi benzaldeído	387	387-389
043		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-4-(4-metilsulfonyl)butano-1,4-diona	D2b	Int 005 + 4-Metilsulfonyl benzaldeído	435	435-437
044		4-[4-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-4-oxobutanoil]benzonitrila	D2a	Int 005 + 4-cianobenzaldeído	382	382-384
045		1-ciclopropil-4-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]butano-1,4-diona	H3	Ácido 4-ciclopropil-4-oxobutírico + 1-(3,5-diclorofenil)piperazina	355	N.A.
046		4-ciclopropil-1-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metilbutano-1,4-diona	D2b	Int 001 + ciclopropano-carboxaldeído	369	369-371

Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
047		4-ciclopropil-1-[4-(5-flúor-2-metilfenil)piperazin-1-il]-2-metilbutano-1,4-diona	D2b	Int 011 + ciclopropano-carboxaldeído	332	333
048		1-[4-(5-flúor-2-metilfenil)piperazin-1-il]-2-metilpentano-1,4-diona	D2b	Int 011 + acetaldeído	306	307
049		4-ciclopropil-1-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il]-2-metilbutano-1,4-diona	H3	Int 155 + Int 202	332	333
050		1-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il]-4-ciclopropil-2-metilbutano-1,4-diona	H3	Int 155 + Int 198	367	367-369
051		1-[(3S)-4-(4-clorofenil)-3-metilpiperazin-1-il]-4-ciclopropil-2-metilbutano-1,4-diona	H3	Int 155 + Int 205	349	349-351

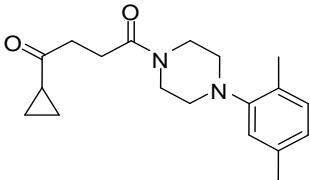
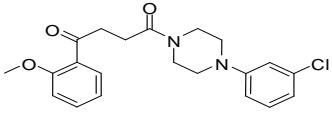
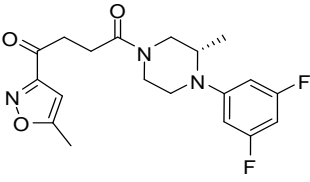
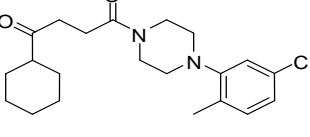
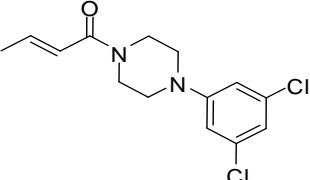
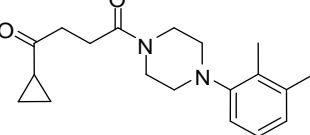
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
052		1-[(3S)-4-(3-cloro-5-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-ciclopropil-2-metil-butano-1,4-diona	H3	Int 155 + Int 206	367	367-369
053		4-ciclopropil-1-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-hidróxi-butano-1,4-diona	2.14	Cloreto de ciclopropano carbonila + Ácido de Meldrum + Álcool benzílico + Cloreto de crotonila + 3,5-diclorofenil piperazina	371	N.A.
054		2-(ciclopropano-carbonil)-4-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-etóxi-4-oxobutanoato de benzila	2.14	Cloreto de ciclopropano carbonila + Ácido de Meldrum + Álcool benzílico + Cloreto de crotonila + 3,5-diclorofenil piperazina	533	N.A.
055		4-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-metil-4-oxo-butanal	D4	Int 124	329	329-331

Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
056		4-ciclopropil-1-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metóxi-butano-1,4-diona	2.15	Int 054	385	N.A.
057		1-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metóxi-pentano-1,4-diona	D4	Int 125	322	N.A.
058		1-[(3S)-4-(3-cloro-5-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metóxi-pentano-1,4-diona	D4	Int 126	357	N.A.
059		1-[(3S)-4-(3-cloro-4-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(6-metil-3-piridil)butano-1,4-diona	D2c	Int 006 + 6-Metil-piridina-3-carbaldeído	404	404-406
060		1-[(3S)-4-(3-cloro-4-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(4-piridil)butano-1,4-diona	D2c	Int 006 + Piri-dina-4-carbaldeído	390	390-392

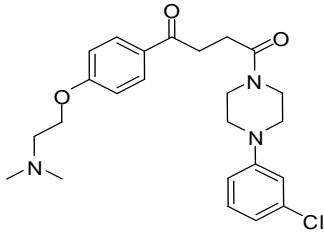
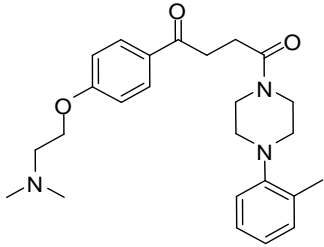
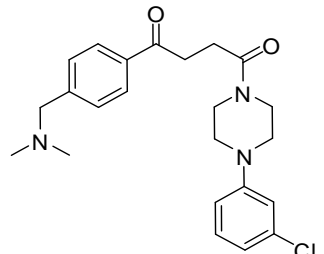
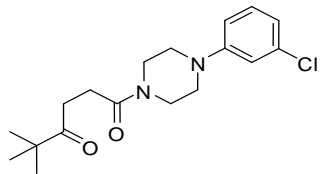
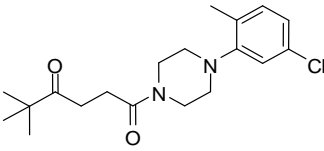
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
061		1-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-etil-pentano-1,4-diona	H2	Int 190 + 1-(3,5-diclorofenil)piperazina	357	357-359
062		5-[2-(benzioximetil)-3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona	H2	Int 135 + Int 202	483	N.A.
063		1-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-5-(2-metoxietóxi)-2-metil-pentano-1,4-diona	H2	Int 185 + Int 197	431	431-433
064		1-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)metil]pentano-1,4-diona	E	Int 121 + 5-Clorometil-1,3-dimetil-1H-pirazol	437	437-439
065		3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-carbonil]-5-oxo-hexanonitrila	E	Int 121 + Bromo acetonitrila	368	368-370

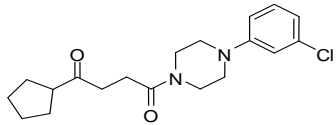
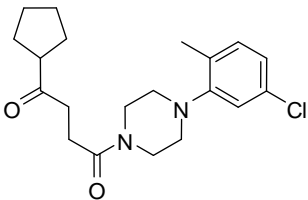
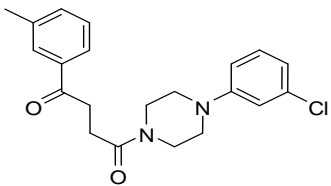
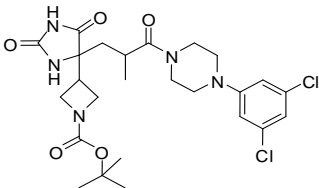
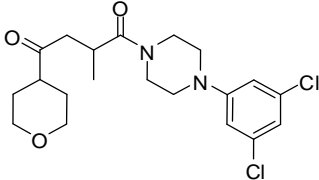
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
066		1-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-(metoximetil)pentano-1,4-diona	E	Int 122 + Bromo-metóxi-metano	336	337
067		3-[4-[4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il]-3-metil-4-oxobutanol]azetidina-1-carboxilato de terc-butila	D2b	Int 002 + 1-Boc-3-azetidinocarboxaldeído	452	453
068		3-[4-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-metil-4-oxobutanol]azetidina-1-carboxilato de terc-butila	D2b	Int 003 + 1-Boc-3-azetidinocarboxaldeído	466	467
069		N-[6-[4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il]-5-metil-3,6-dioxohexil]carbamato de terc-butila	H2	Int 191 + 1-(3,4-difluorfenil)piperazina	440	441
070		1-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(6-metóxi-2-piridil)butano-1,4-diona	D2a	Int 004 + 6-Metóxi-piridina-2-carbaldeído	403	404

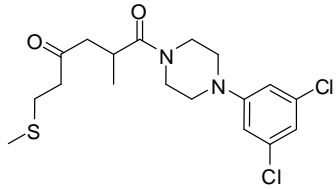
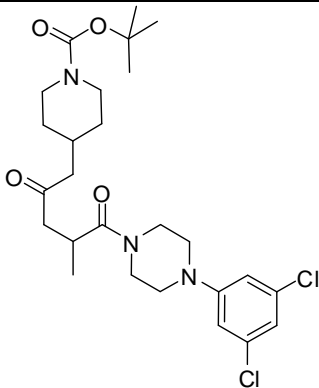
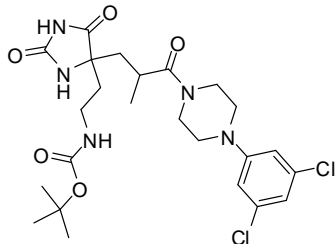
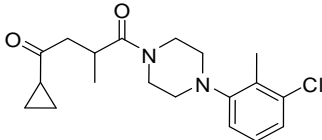
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
071		1-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(6-metóxi-3-piridil)butano-1,4-diona	D2a	Int 004 + 6-Metóxi-piridina-3-carbaldeído	403	404
072		1-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-[6-(trifluormetil)-3-piridil]butano-1,4-diona	D2a	Int 004 + 6-Trifluormetil-piridina-3-carbaldeído	441	442
073		1-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(2-metil-4-piridil)butano-1,4-diona	D2a	Int 004 + Metil-piridina-4-carbaldeído	387	388
074		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-5-metil-hexano-1,4-diona	H3	Ácido 5-metil-4-oxoexanoico + 1-(3-clorofenil)piperazina	323	323-325
075		1-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-5-metil-hexano-1,4-diona	H3	Ácido 5-metil-4-oxoexanoico + 1-(3,5-diclorofenil)piperazina	357	357-359
076		1-[4-(2,5-dimetilfenil)piperazin-1-il]-4-(2-piridil)-butano-1,4-diona	H1	Ácido 4-oxo-4-piridin-2-il-butírico + 1-(2,5-dimetilfenil)piperazina	351	352

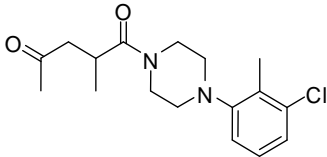
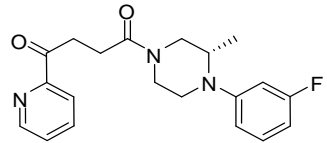
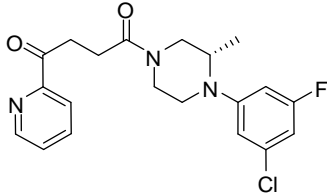
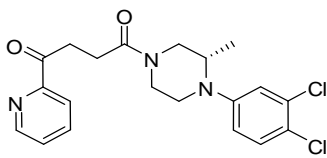
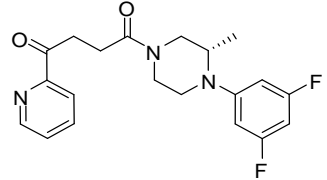
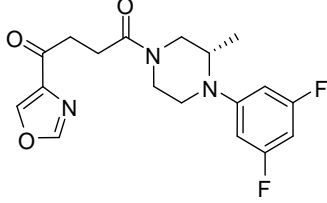
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
077		1-ciclopropil-4-[4-(2,5-dimetilfenil)piperazin-1-il]butano-1,4-diona	H1	Ácido 4-ciclopropil-4-oxo-butírico + 1-(2,5-dimetilfenil)piperazina	314	315
078		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-4-(2-metoxifenil)butano-1,4-diona	H2	Ácido 4-(2-metoxifenil)-4-oxobutírico + 1-(3-clorofenil)piperazina	387	387-389
079		1-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(5-metilisoxazol-3-il)butano-1,4-diona	D2a	Int 004 + 5-Metilisoxazol-3-carboxaldeído	377	378
080		1-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-4-ciclohexil-butano-1,4-diona	H3	Ácido 4-ciclohexil-4-oxobutírico + 1-(5-cloro-2-metilfenil)piperazina	377	377-379
081		(E)-1-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona	D1	Cloreto de crotonila + 3,5-diclorofenil piperazina	299	N.A.
082		1-ciclopropil-4-[4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-il]butano-1,4-diona	H1	Ácido 4-ciclopropil-4-oxo-butírico + 1-(2,3-Dimetilfenil)piperazina	314	N.A.

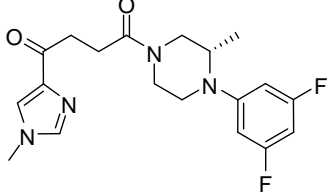
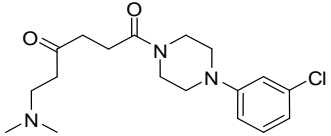
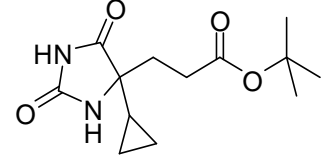
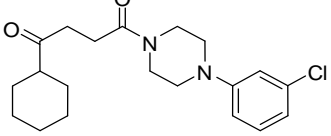
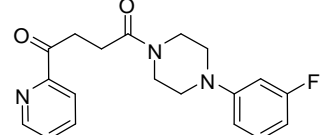
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
083		1-[4-(3,4-difluorofenil)piperazin-1-il]-4-(2-piridil)butano-1,4-diona	H1	Ácido 4-oxo-4-piridin-2-il-butírico + 1-(3,4-difluorofenil)piperazina	359	360
084		1-[4-(3-cloro-4-flúor-fenil)piperazin-1-il]-4-(2-piridil)butano-1,4-diona	H1	Ácido 4-oxo-4-piridin-2-il-butírico + Biclórídrido de 1-(3-cloro-4-fluorofenil)piperazina	376	376-378
085		1-[(3)-(3-cloro-5-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-oxazol-4-il-butano-1,4-diona	D2a	Int 007 + Oxazol-4-carbaldeído	380	380-382
086		1-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-6-(dimetilamino)hexano-1,4-diona	H1	Clórídrido do ácido 6-dimetilamina-4-cetoexanoico + 1-(3,5-diclorofenil)piperazina	386	386-388-390
087		1-[4-(dimetilaminometil)fenil]-4-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]butano-1,4-diona	D7	Int 117	394	395

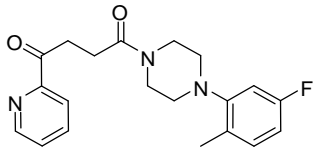
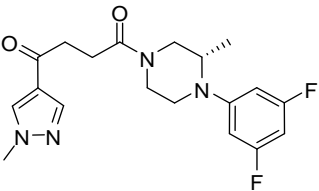
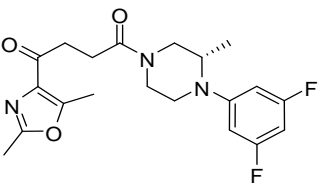
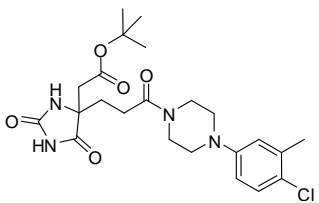
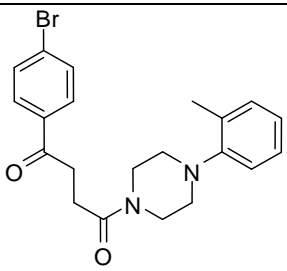
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
088		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-4-[4-(2-dimetilaminoetióxi)fenil]butano-1,4-diona	H1	Int 189 + 1-(3-clorofenil)piperazina	444	444-446
089		1-[4-(2-dimetilaminoetióxi)fenil]-4-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]butano-1,4-diona	H1	Int 189 + Biclórídrido de 1-(o-tolil)piperazina	424	425
090		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-4-[4-(dimetilamino)fenil]butano-1,4-diona	D7	Int 118	414	414-416
091		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-5,5-dimetilhexano-1,4-diona	H1	Ácido 5,5-dimetil-4-oxohexanoico + 1-(3-clorofenil)piperazina	337	337-339
092		1-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-5,5-dimetilhexano-1,4-diona	H1	Ácido 5,5-dimetil-4-oxohexanoico + 1-(5-cloro-2-metilfenil)piperazina	351	351-353

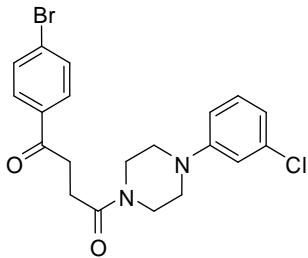
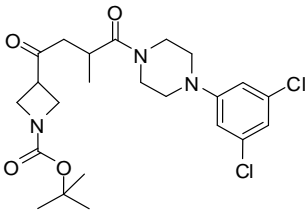
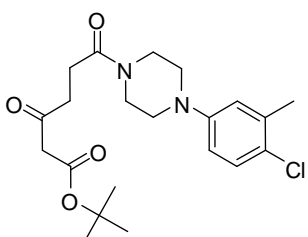
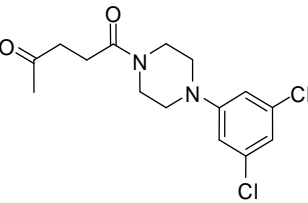
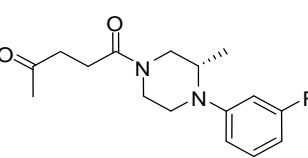
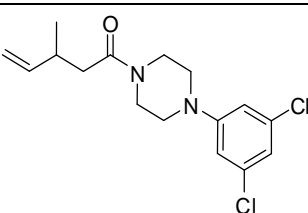
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
093		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-4-ciclopentilbutano-1,4-diona	H1	Ácido 4-ciclopentil-4-oxo-butírico + 1-(3-clorofenil)piperazina	349	349-351
094		1-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-4-ciclopentilbutano-1,4-diona	H1	Ácido 4-ciclopentil-4-oxo-butírico + 1-(5-cloro-2-metilfenil)piperazina	363	363-365
095		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-4-(metolil)butano-1,4-diona	D2a	Int 005 + 3-Metilbenzaldeído	371	371-373
096	 trans	3-[4-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxopropil]-2,5-dioxoimidazolin-4-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butila	F	Int 119	554	554-556
097		1-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-4-tetra-hidropiran-4-il-butano-1,4-diona	D2b	Int 001 + Tetra-hidropiran-4-carbaldeído	413	413-415

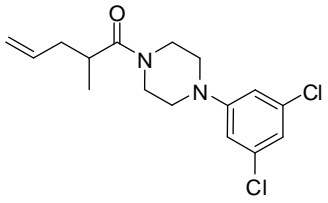
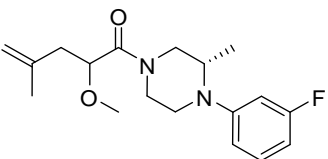
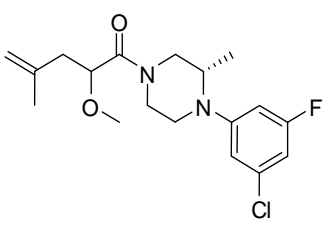
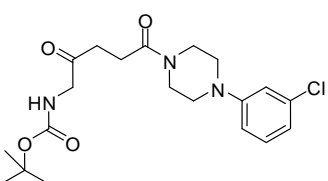
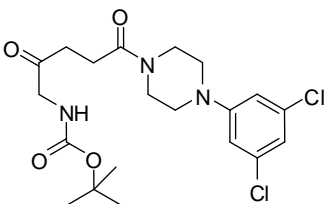
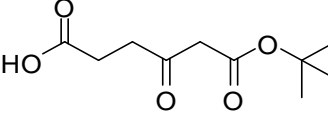
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
098		1-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-6-metilsulfanilhexano-1,4-diona	D2b	Int 001 + 3-(Metiltio)propionaldeído	403	403-405
099		4-[5-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-4-metil-2,5-dioxo-pentil]-piperidina-1-carboxilato de terc-butila	D2b	Int 001 + terc-Butil éster do ácido 4-(2-oxo-etil)-piperidina-1-carboxílico	527	527-529
100	 trans	N-[2-[4-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]etil]carbamatato de terc-butila	F	Int 150	542	542-544
101		1-[4-(3-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-4-ciclopropil-2-metil-butano-1,4-diona	D2b	Int 009 + Ciclopropano-carboxaldeído	349	349-351

Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
102		1-[4-(3-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-2-metil-pentano-1,4-diona	D2b	Int 009 + Acetaldeído	323	323-325
103		1-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(2-piridil)butano-1,4-diona	H3	Ácido 4-oxo-4-piridin-2-ilbutírico + Int 202	355	356
104		1-[(3S)-4-(3-cloro-5-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(2-piridil)butano-1,4-diona	H3	Ácido 4-oxo-4-piridin-2-ilbutírico + Int 206	390	309-392
105		1-[(3S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(2-piridil)butano-1,4-diona	H3	Ácido 4-oxo-4-piridin-2-ilbutírico + Int 201	406	406-408
106		1-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(2-piridil)butano-1,4-diona	H3	Ácido 4-oxo-4-piridin-2-ilbutírico + Int 207	373	374
107		1-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-oxazol-4-il-butano-1,4-diona	D2a	Int 004 + Oxazol-4-carbaldeído	363	364

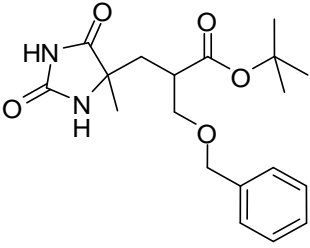
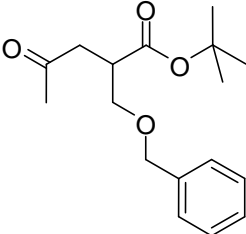
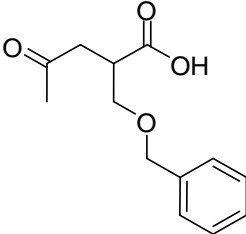
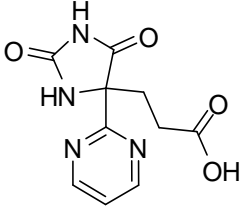
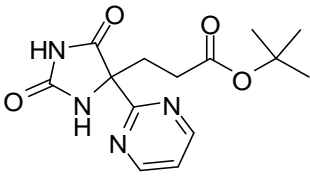
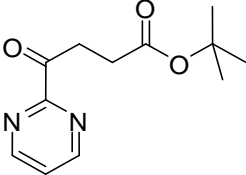
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
108		1-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(1-metilimidazol-4-il)butano-1,4-diona	D2a	Int 004 + 1-Metil-1H-imidaizol-4-carbaldeído	376	377
109		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-6-(dimetilamino)hexano-1,4-diona	H1	Cloridrato do ácido 6-dimetilamina-4-cetoexanoico + 1-(3-clorofenil)piperazina	352	352 - 354
110		terc-butil éster do ácido (S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazina-1-carboxílico	2.18	Int 290	268	N.A.
111		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-4-ciclo-hexil-butano-1,4-diona	H3	Ácido 4-ciclo-hexil-4-oxobutírico + 1-(3-clorofenil)piperazina	363	363-365
112		1-[4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il]-4-(2-piridil)butano-1,4-diona	H1	Ácido 4-oxo-4-piridin-2-ilbutírico + 1-(3-Fluorofenil)piperazina	341	342

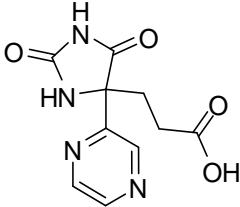
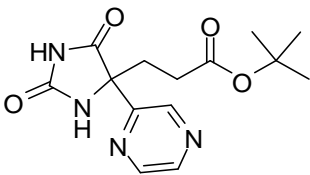
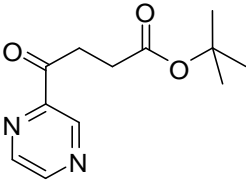
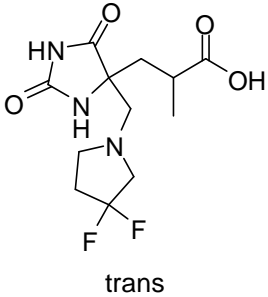
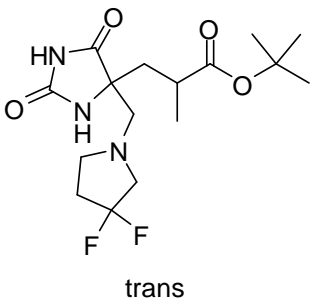
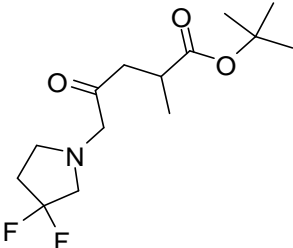
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
113		1-[4-(5-fluor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-4-(2-piridil)butano-1,4-diona	H1	Ácido 4-oxo-4-piridin-2-ilbutírico + Int 204	355	356
114		1-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(1-metilpirazol-4-il)butano-1,4-diona	D2a	Int 004 + 1-Metil-1H-pirazol-4-carbaldeído	376	377
115		1-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)butano-1,4-diona	D2a	Int 004 + 2,5-Dimetil-oxazol-4-carbaldeído	391	392
116		2-[4-[3-[4-(4-cloro-3-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]acetato de terc-butila	F	Int 120	479	479
117		1-(4-Bromofenil)-4-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]butano-1,4-diona	H1	Ácido 4-(4-bromofenil)-4-oxo-butírico + Bicloridrato de 1-(o-tolil)piperazina	415	415-417

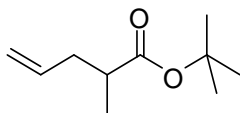
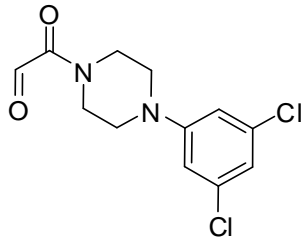
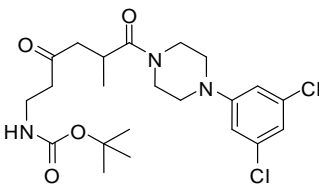
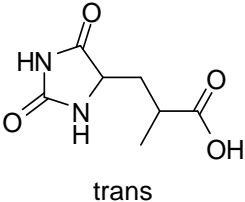
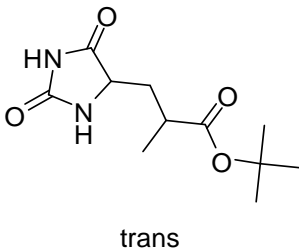
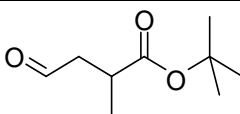
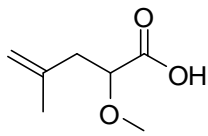
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
118		1-(4-bromofenil)-4-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]butano-1,4-diona	H1	Ácido 4-(4-bromo-fenil)-4-oxo-butírico + 1-(3-clorofenil)piperazina	436	435-437
119		3-[4-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-metil-4-oxobutanoil]azetidina-1-carboxilato de terc-butila	D2b	Int 001 + terc-Butil éster do ácido 3-formilazetidina-1-carboxílico	484	484-486
120		6-[4-(4-cloro-3-metilfenil)piperazin-1-il]-3,6-dioxohexanoato de terc-butila	H2	Int 129 + Int 284	409	409
121		1-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]pentano-1,4-diona	H2	Ácido levulínico + 1-(3,5-diclorofenil)piperazina	329	329-331
122		1-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il]pentano-1,4-diona	H2	Ácido levulínico + Int 202	292	293
123		1-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-metilpent-4-en-1-ona	H3	Ácido 3-metil-4-pentenoico + 1-(3,5-diclorofenil)piperazina	327	N.A.

Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
124		1-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-pent-4-en-1-ona	H3	Ácido 2-metil-4-pentenoico + 1-(3,5-diclorofenil)piperazina	327	327-329
125		1-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metóxi-4-metil-pent-4-en-1-ona	H3	Int 154 + Int 202	320	321
126		1-[(3S)-4-(3-cloro-5-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metóxi-4-metil-pent-4-en-1-ona	H3	Int 154 + Int 206	355	355-357
127		N-[5-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2,5-dioxopentil]carbamato de terc-butila	H2	Int 173 + 1-(3-clorofenil)piperazina	410	N.A.
128		N-[5-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2,5-dioxopentil]carbamato de terc-butila	H2	Int 173 + 1-(3,5-diclorofenil)piperazina	444	N.A.
129		Ácido 6-terc-butóxi-4,6-dioxo-hexanoico	2.16	Anidrido succínico + acetato de terc-butila	216	N.A.

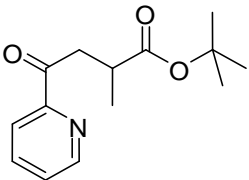
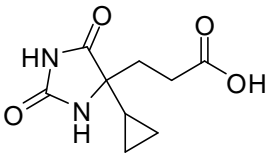
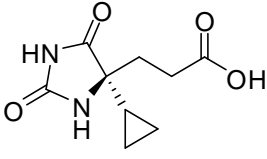
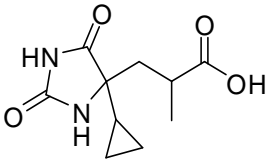
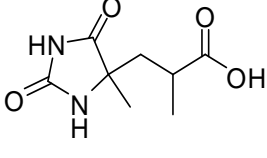
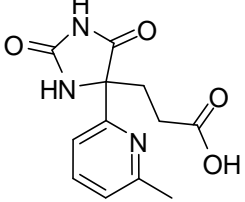
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
130		ácido 5-[2-metoxie-til(metil)amino]-4-oxo-pentanoico	D6	Ácido levulínico + (2-metóxi-etil)-metilamina	203	N.A.
131		Ácido 5-morfolina-4-oxo-pentanoico	D6	Ácido levulínico + morfolina	201	N.A.
132		Ácido 3-[2,5-dioxo-4-(3-piridil)imidazolidin-4-il]propanoico	G	Int 133	249	N.A.
133		3-[2,5-dioxo-4-(3-piridil)imidazolidina-4-il]propanoato de terc-butila	F	Int 134	305	306
134		4-oxo-4-(3-piridil)butanoato de terc-butila	C4	Piridina-3-carbaldeído + terc-butil éster do ácido acrílico	235	236
135		Ácido 2-(benziloximetil)-3-(4-(metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propanoico	G	Int 136	306	307

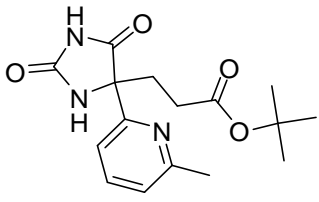
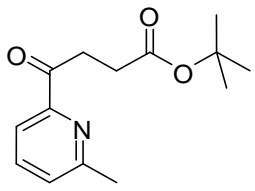
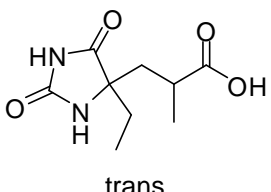
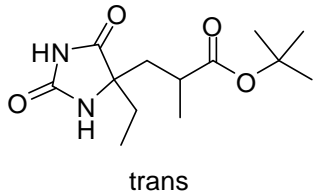
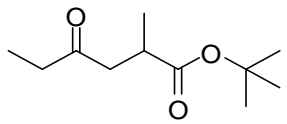
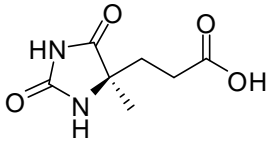
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
136	 <p>trans</p>	2-(benzylloximetil)-3-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)propanoato de terc-butila	F	Int 137	362	N.A.
137		2-(benzylloximetil)-4-oxo-pentanoato de terc-butila	2.17	Int 138	292	315 (M+ Na)
138		Ácido 2-(benzylloximetil)-4-oxo-pentanoico	D5	Benzilóxi-acetaldeído	236	N.A.
139		Ácido 3-(2,5-dioxo-4-pirimidin-2-il-imidazolidin-4-il)propanoico	G + H ₂ O	Int 140	250	251
140		3-(2,5-dioxo-4-pirimidin-2-il-imidazolidin-4-il)propanoato de terc-butila	F	Int 141	306	307
141		4-oxo-4-pirimidin-2-il-butanoato de terc-butila	C2	1-Pirimidin-2-il-etanoato + ter-Butil éster do ácido bromo-acético	236	237

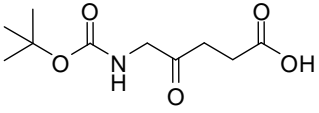
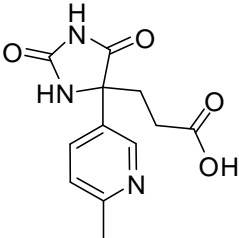
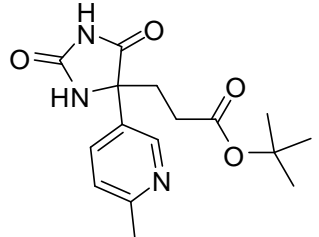
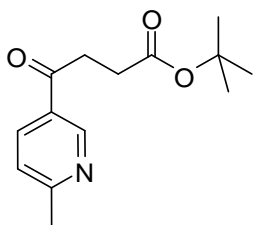
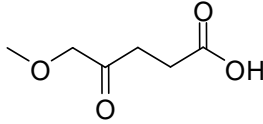
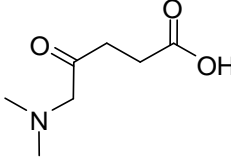
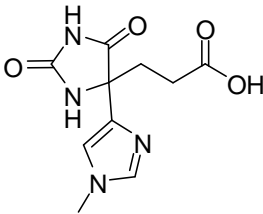
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
142		Ácido 3-(2,5-dioxo-4-pirazin-2-il-imidazolidin-4-il)propanoico	G	Int 143	250	249 (M-H)
143		3-(2,5-dioxo-4-pirazin-2-il-imidazolidin-4-il)propanoato de terc-butila	F	Int 144	306	307
144		4-oxo-4-pirazin-2-il-butanoato de terc-butila	C2	1-Pirazin-2-il-etanona + terc-butil éster do ácido bromo-acético	236	237
145		Ácido 3-[4-[(3,3-difluorpirrolidin-1-il)metil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-2-metilpropanoico	G	Int 146	305	N.A.
146		3-[4-[(3,3-difluorpirrolidin-1-il)metil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-2-metilpropanato de terc-butila	F	Int 147	361	N.A.
147		5-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-2-metil-4-oxo-pentanoato de terc-butila	C5	Int 148 + Clo- ridrato de di- flúor-pirrolidina	291	292

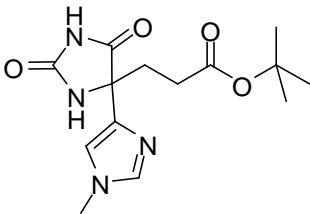
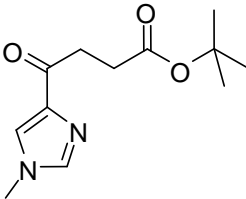
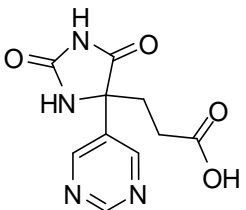
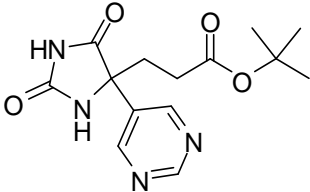
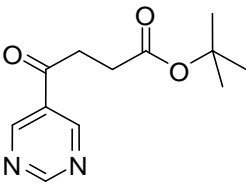
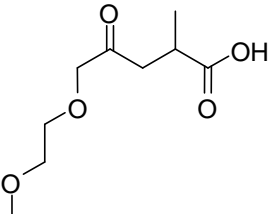
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
148		2-metilpent-4-enoato de terc-butila	C3	Ácido 2-metil-pent-4-enoico	170	N.A.
149		2-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-oxo-acetaldeído	D4	Int 081	287	N.A.
150		N-[6-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-5-metil-3,6-dioxo-hexil]-carbamato de terc-butila	2.19	Int 021	472	472-474-476
151	 trans	ácido 3-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-2-metilpropanoico	G	Int 152	186	N.A.
152	 trans	3-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-2-metilpropanato de terc-butila	F	Int 153	242	N.A.
153		2-metil-4-oxo-butanoato de terc-butila	2.20	Int 148	172	N.A.
154		ácido 2-metóxi-4-metil-pent-4-enoico	2.21	Ácido metóxi-acético + 2-Metil-prop-2-en-1-ol	144	143 (M-H)

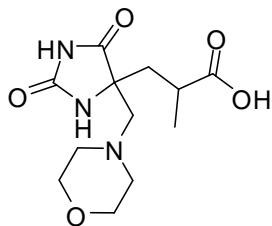
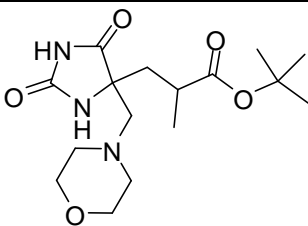
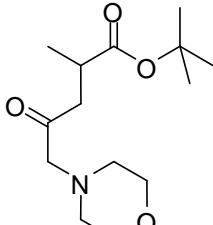
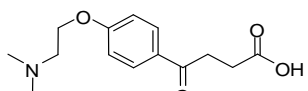
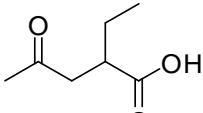
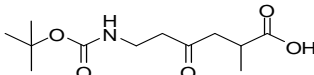
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
155		ácido 4-ciclopropil-2-metil-4-oxo-butanoico	2.23	Cloreto de ciclopropano-carbonila + 2,2-Dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona	156	155 (M-H)
156		Ácido 3-[4-(metoximetil)-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]-2-metil-propanoico	G	Int 157	230	231
157		3-[4-(metoximetil)-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]-2-metil-propanoato de terc-butila	F	Int 158	286	309 (M+ Na)
158		5-metóxi-2-metil-4-oxo-pentanoato de terc-butila	C1	Ácido metóxi-acético + 2,2-Dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona	216	239 (M+ Na)
159		Ácido 3-[2,5-dioxo-4-(2-piridil)imidazolidin-4-il]-2-metil-propanoico	G	Int 160	263	264
160		3-[2,5-dioxo-4-(2-piridil)imidazolidin-4-il]-2-metil-propanato de terc-butila	F	Int 161	319	320

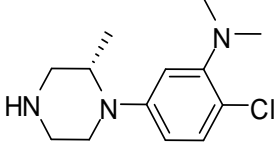
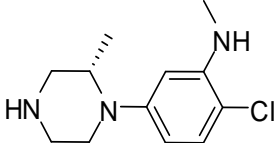
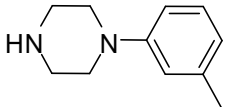
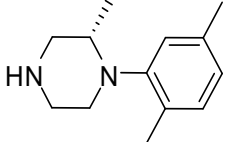
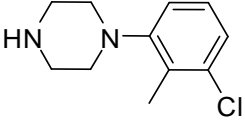
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
161		2-metil-4-oxo-4-(2-piridil)butanoato de terc-butila	C1 step ii + step iii	Benzil éster do ácido 3-oxo-3-piridin-2-il-propiónico + terc-Butil éster do ácido bromo-acético	249	272 (M+ Na)
162		ácido 3-(4-ciclopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)propanoico	2.22	Int 110	212	211 (M- H)
163		ácido 3-[(4S)-4-ciclopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]propanoico	2.22	Int 162	212	N.A.
164	 trans	ácido 3-(4-ciclopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-2-metilpropanoico	C3 + F + G	Int 155	226	225 (M- H)
165	 trans	ácido 2-metil-3-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)propanoico	G	Int 289	200	201
166		ácido 3-[4-(6-metil-2-piridil)-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]propanoico	G	Int 167	263	264

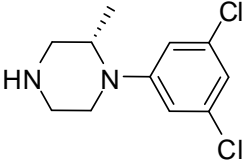
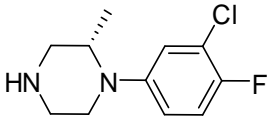
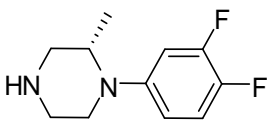
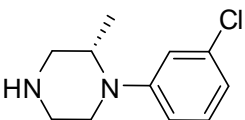
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
167		3-[4-(6-metil-2-piridil)-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]propanoato de terc-butila	F	Int 168	319	320
168		4-(6-metil-2-piridil)-4-oxobutanoato de terc-butila	C4	6-Metil-piridina-2-carbaldeído + terc-Butil éster do ácido acrílico	249	250
169	 trans	ácido 3-(4-etil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-2-metilpropanoico	G	Int 170	214	215
170	 trans	3-(4-etil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-2-metilpropanoato de terc-butila	F	Int 171	270	271
171		2-metil-4-oxohexanoato de terc-butila	C3	Ácido 2-metil-4-oxohexanoico (ref. J. Org. Chem. 2003, 68, 7983-7989]	200	N.A.
172		ácido 3-[(4R)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]propanoico	2.24	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)propiônico	186	373 (2M +H)

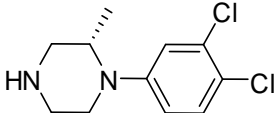
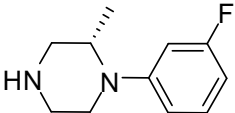
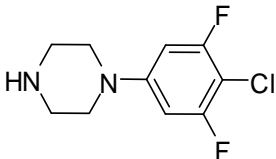
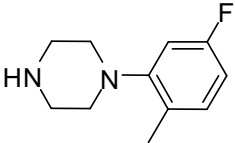
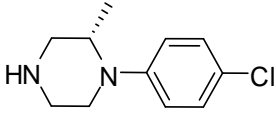
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
173		ácido 5-(terc-butoxicarboni-lamino)-4-oxo-pentanoico	2.25	Ácido 5-amina-4-oxo-pentanoico	231	N.A.
174		ácido 3-[4-(6-metil-3-piridil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]propanoico	G	Int 175	263	264
175		3-[4-(6-metil-3-piridil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]propanoato de terc-butila	F	Int 176	319	320
176		4-(6-metil-3-piridil)-4-oxo-butanoato de terc-butila	D2c	6-Metil-piridina-3-carbaldeído + terc-Butil éster do ácido acrílico	249	250
177		ácido 5-metóxi-4-oxo-pentanoico	2.26	Ácido pent-4-inoico	146	N.A.
178		ácido 5-(dimetilamino)-4-oxo-pentanoico	D6	Ácido levulínico + dimetilamina	159	N.A.
179		ácido 3-[4-(1-metilimidazol-4-il)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]propanoico	G	Int 180	252	253

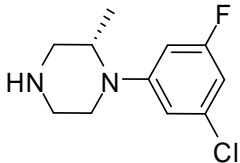
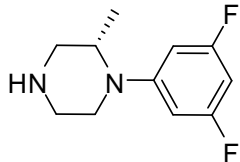
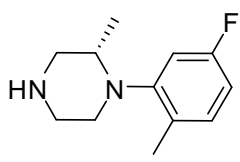
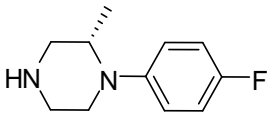
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
180		3-[4-(1-metilimidazol-4-il)-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]propanoato de terc-butila	F	Int 181	308	309
181		4-(1-metilimidazol-4-il)-4-oxobutanoato de terc-butila	C4	1-Metil-1H-imidazol-4-carbaldeído + terc-butil éster do ácido acrílico	238	239
182		ácido 3-(2,5-dioxo-4-pirimidin-5-il)imidazolidin-4-il)propanoico	G	Int 183	250	N.A.
183		3-(2,5-dioxo-4-pirimidin-5-il)imidazolidin-4-il)propanoato de terc-butila	F	Int 184	306	307
184		4-oxo-4-pirimidin-5-ilbutanoato de terc-butila	C2	1-Pirimidin-5-il-etanoato + terc-Butil éster do ácido bromoacético	236	237
185		ácido 5-(2-metoxietóxi)-2-metil-4-oxopentanoico	2.27	Ácido (2-metóxi-etóxi)-acético	204	203 (M-H)

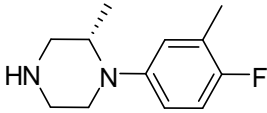
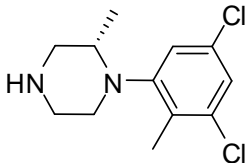
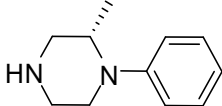
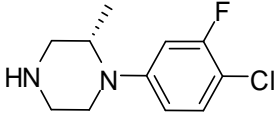
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
186	 trans	ácido 2-metil-3-[4-(morfolinometil)-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]propanoico	G	Int 187	285	N.A.
187	 trans	2-metil-3-[4-(morfolinometil)-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]propanoato de terc-butila	F	Int 188	341	342
188		2-metil-5-morfolina-4-oxo-pentanoato de terc-butila	C5	Int 148 + morfolina	271	N.A.
189		ácido 4-[4-(2-dimetilaminoetióxi)fenil]-4-oxo-butanoico	2.28	Ácido 4-(4-flúor-fenil)-4-oxo-butírico + dimetilaminoetanol	265	266
190		ácido 2-etil-4-oxo-pentanoico	D5	Propionaldeído	144	N.A.
191		ácido 6-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metil-4-oxo-hexanoico	2.29	Ácido 3-terc-butoxicarbonilamina-propiónico + Ácido de Meldrum	259	260

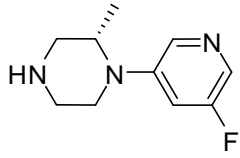
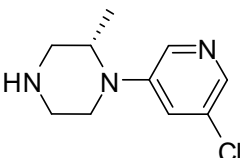
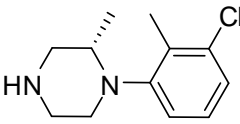
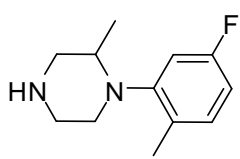
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
192		2-cloro-N,N-dimetil-5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]anilina	A2a + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + Int 285	254	254
193		2-cloro-N-metil-5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]anilina	A2a + A5e	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + Int 286	240	240
194		1-(m-tolil)piperazina	A2a + A5a	terc-Butil éster do ácido piperazina-1-carboxílico + 3-bromo tolueno	176	177
195		(2S)-1-(2,5-dimetilfenil)-2-metilpiperazina	A2a + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 2-Bromo-1,4-dimetil benzeno	204	205
196		1-(3-cloro-2-metil-fenil)piperazina	A7	Piperazina + 1-Bromo-3-cloro-2-metil-benzeno	211	211

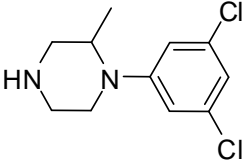
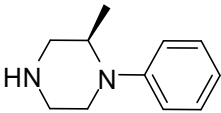
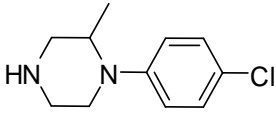
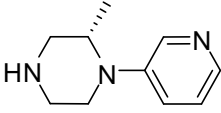
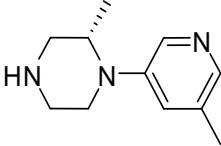
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
197		(2S)-1-(3,5-diclorofenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 1-Bromo-3,5-dicloro-benzeno	245	245-247
198		(2S)-1-(3-cloro-4-flúor-fenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 4-Bromo-2-cloro-1-flúor-benzeno	229	229
199		(2S)-1-(3,4-difluorfenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5b	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 4-Bromo-1,2-diflúor-benzeno	212	214
200		(2S)-1-(3-clorofenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-2-carboxílico + 1-Bromo-3-cloro-benzeno	211	211

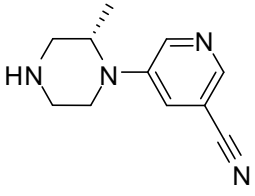
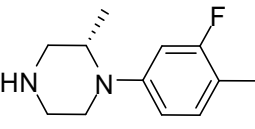
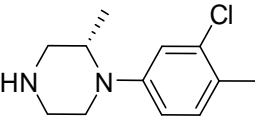
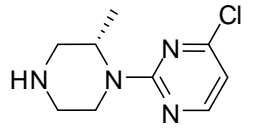
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
201		(2S)-1-(3,4-diclorofenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 1,2-Dicloro-4-iodo-benzeno	245	245
202		(2S)-1-(3-fluorfenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5b	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 1-Bromo-3-flúor-benzeno	194	195
203		1-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)piperazina	A7	Piperazina + 5-Bromo-2-cloro-1,3-difluoro-benzeno	233	233
204		1-(5-flúor-2-metil-fenil)piperazina	A7	Piperazina + 4-flúor-2-bromo-1-metil-benzeno	194	195
205		(2S)-1-(4-clorofenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	terc-butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 1-Bromo-4-cloro-benzeno	211	211

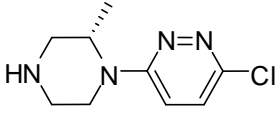
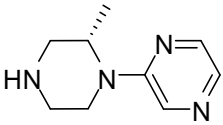
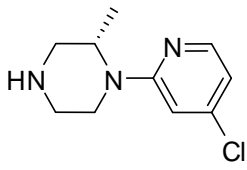
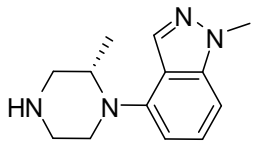
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
206		(2S)-1-(3-cloro-5-flúor-fenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 1-Bromo-3-cloro-5-flúor-benzeno	229	229-231
207		(2S)-1-(3,5-difluorfenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 1-Bromo-3,5-difluór-benzeno	212	213
208		(2S)-1-(5-flúor-2-metil-fenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-carboxílico + 2-Bromo-4-flúor-1-metil-benzeno	208	N.A.
209		(2S)-1-(4-fluorfenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5b	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 1-Bromo-4-flúor-benzoato	194	195

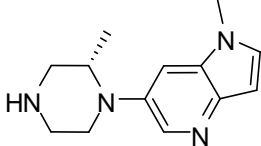
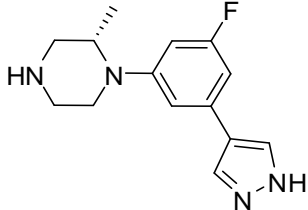
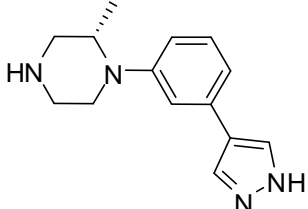
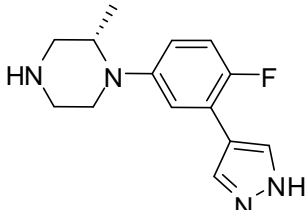
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
210		(2S)-1-(4-flúor-3-metil-fenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5b	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 4-Bromo-1-flúor-2-metil-benzeno	208	209
211		(2S)-1-(3,5-dicloro-2-metil-fenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 1-Bromo-3,5-dicloro-2-metil-benzeno	259	261
212		(2S)-2-metil-1-fenil-piperazina	A2a + A5b	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + Bromobenzeno	176	177
213		(2S)-1-(4-cloro-3-flúor-fenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 4-Bromo-1-cloro-2-flúor-benzeno	229	229

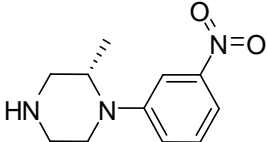
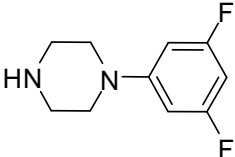
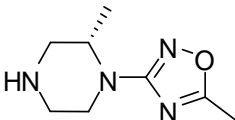
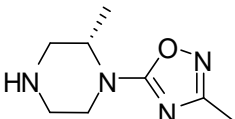
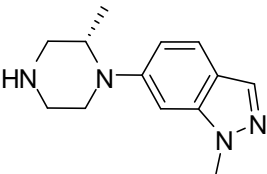
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
214		(2S)-1-(5-fluor-3-piridil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 3-Bromo-5-flúor-piridina	195	196
215		(2S)-1-(5-cloro-3-piridil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 3-Bromo-5-cloro-piridina	212	212
216		(2S)-1-(3-cloro-2-metil-fenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 1-Bromo-3-cloro-2-metil-benzeno	225	225
217		1-(5-flúor-2-metil-fenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5b	terc-Butil éster do ácido 3-metil-piperazina-1-carboxílico + 2-Bromo-4-flúor-1-metil-benzeno	208	209

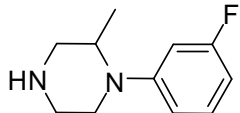
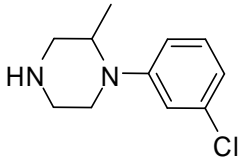
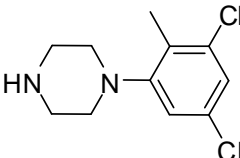
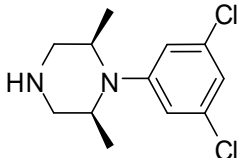
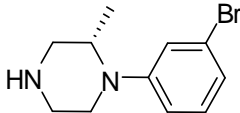
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
218		1-(3,5-diclorofenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	terc-Butil éster do ácido 3-metil-piperazina-1-carboxílico + 1-Bromo-3,5-dicloro-benzeno	245	245-247
219		(2R)-2-metil-1-fenil-piperazina	A2a + A5b	terc-Butil éster do ácido (R)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + Bromo-benzeno	176	177
220		1-(4-clorofenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5b	terc-Butil éster do ácido 3-metil-piperazina-1-carboxílico + 1-Bromo-4-cloro-benzeno	211	211
221		(2S)-2-metil-1-(3-piridil)piperazina	A2a + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 3-Bromo-piridina	177	178
222		(2S)-2-metil-1-(5-metil-3-piridil)piperazina	A2a + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 3-Bromo-5-metil-piridina	191	N.A.

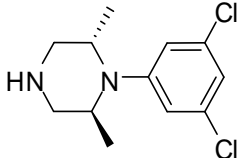
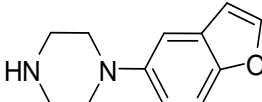
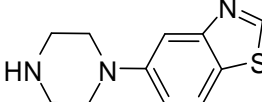
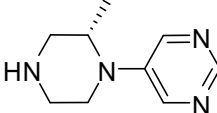
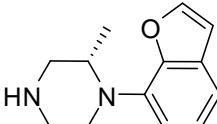
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
223		5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]piridina-3-carbonitrila	A2a+ A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 5-Bromonicotinonitrila	202	203
224		(2S)-1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5b	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 4-Bromo-2-flúor-1-metil-benzeno	208	209
225		(2S)-1-(3-cloro-4-metil-fenil)-2-metil-piperazina	A2a+ A5b	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 4-Bromo-2-cloro-1-metil-benzeno	225	225- 227
226		4-Cloro-2-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]pirimidina	A4 + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 2,4-Dicloro-pirimidina	213	213

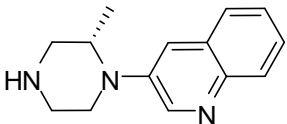
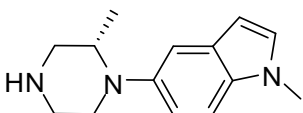
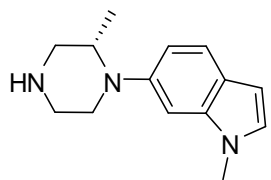
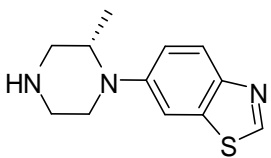
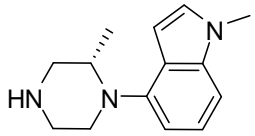
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
227		3-cloro-6-[(2S)-2-metilpeparazin-1-il]piridazina	A4 + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 3,6-Dicloro-piridazina	213	213
228		2-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]pirazina	A2c + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 2-Cloro-pirazina	178	179
229		(2S)-1-(4-cloro-2-piridil)-2-metil-piperazina	A2b + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 2,4-Dicloro-piridina	212	N.A.
230		1-metil-4-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]indazol	A2d + A5b	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 4-Bromo-1-metil-1H-indazol	230	231

Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
231		1-metil-6-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]pirrol[3,2-b]piridina	A2d + A5b	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 6-Bromo-1-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina	230	231
232		(2S)-1-[3-flúor-5-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3-metil-piperazina	A2a + A3 + A5b	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 1,3-Dibromo-5-flúor-benzeno	260	261
233		(2S)-2-metil-1-[3-(1H-pirazol-4-il)fenil]piperazina	A2a + A3 + A5b	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 1,3-Dibromo-benzeno	242	243
234		(2S)-1-[4-flúor-3-(1H-pirazol-4-il)fenil]-2-metil-piperazina	A2a + A3 + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 4-Bromo-2-cloro-1-flúor-benzeno	260	261

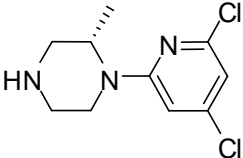
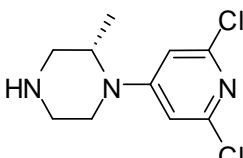
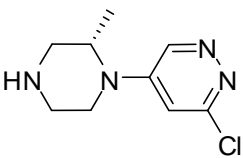
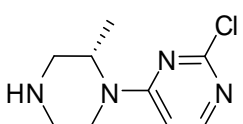
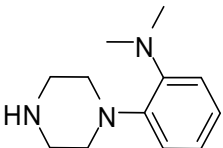
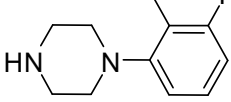
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
235		(2S)-2-metil-1-(3-nitrofe-nil)piperazina	A2a + A5b	Terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 1-Bromo-3-nitrobenzeno	221	222
236		1-(3,5-difluorfe-nil)piperazina	A2a + A5b	terc-Butil éster do ácido piperazina-1-carboxílico + 1-Bromo-3,5-difluór-benzeno	198	199
237		5-metil-3-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]-1,2,4-oxadiazol	2.13 + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + BrCN	182	N.A.
238		3-metil-5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]-1,2,4-oxadiazol	2.30	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + BrCN	182	183
239		1-metil-6-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]indazol	A2d + A5c	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 6-Bromo-1-metil-1H-indazol	230	231

Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
240		1-(3-fluorofenil)- 2-metil- piperazina	A2a + A5a	terc-Butil éster do ácido 3- metil- piperazina-1- carboxílico + 1-Bromo-3- flúor-benzeno	194	195
241		1-(3-clorofenil)- 2-metil- piperazina	A2a + A5a	terc-Butil éster do ácido 3- metil- piperazina-1- carboxílico + 3-Bromo-3- cloro-benzeno	211	211- 213
242		1-(3,5-dicloro-2- metil- fenil)piperazina	A7	Piperazina + 1-Bromo-3,5- dicloro-2-metil- benzeno	245	245- 247
243		(2S,6R)-1-(3,5- diclorofenil)-2,6- dimetil- piperazina	A1 + A2a+ A5a	cis-2,6-Dimetil- piperazino + 3,5- diclorobromo- benzeno	259	259- 261
244		(2S)-1-(3- bromofenil)-2- metil-piperazina	A2a+ A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3- metil- piperazina-1- carboxílico + 1,3-dibromo- benzeno	255	255- 257

Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
245		(2S,6S)-1-(3,5-diclorofenil)-2,6-dimetil-piperazina	A2a + A5a	terc-Butil éster do ácido (3S,5S)-3,5-dimetil-piperazina-1-carboxílico + 1-Bromo-3,5-dicloro-benzeno	259	259-261
246		1-(benzofuran-5-il)piperazina	A2e + A5a	terc-Butil éster do ácido piperazina-1-carboxílico + 5-Bromo-benzofurano	202	N.A.
247		5-piperazin-1-il-1,3-benzotriazol	A2e + A5a	terc-Butil éster do ácido piperazina-1-carboxílico + 5-Bromo-benzotriazol	219	N.A.
248		5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]pirimidina	A2a + A5b	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 5-Bromo-pirimidina	178	N.A.
249		(2S)-1-(benzofuran-7-il)-2-metil-piperazina	A2f + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 7-Bromo-benzofurano	216	217

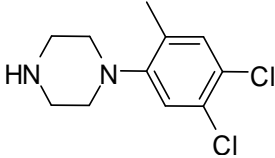
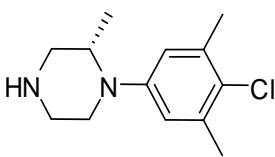
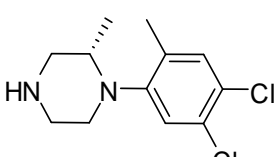
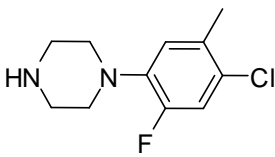
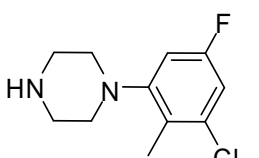
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
250		3-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]quinolina	A2f + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 3-Bromo-quinolina	227	228
251		1-metil-5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]indol	A2b + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 5-Bromo-1-metil-1H-indol	229	230
252		1-metil-6-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]indol	A2d + A5b	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 6-Bromo-1-metil-1H-indazol	229	230
253		6-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]-1,3-benzotiazol	A2d + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 6-Bromo-benzotiazol	233	234
254		1-metil-4-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]indol	A2d + A5c	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 4-Bromo-1-metil-1H-indol	229	230

Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
255		3-flúor-5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]benzonitrila	A2e + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 3-Bromo-5-flúor-benzonitrila	219	220
256		(2S)-2-metil-1-(1-metilpirazol-3-il)piperazina	A2g + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 3-Bromo-1-metil-1H-pirazol	180	181
257		5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]-1H-indol	A6	5-Bromo-1H-indol	215	216
258		5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]-1H-indazol	A6	5-Bromo-1H-indazol	216	N.A.
259		1-metil-5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]indazol	A2d + A5c	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 5-Bromo-1-metil-1H-indazol	230	231
260		4-cloro-6-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]pirimidina	A4 + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 4,6-Dicloro-pirimidina	213	213

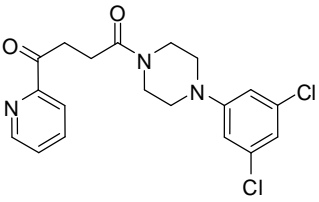
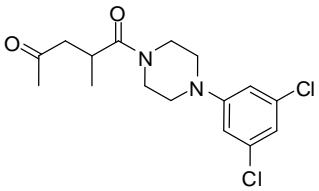
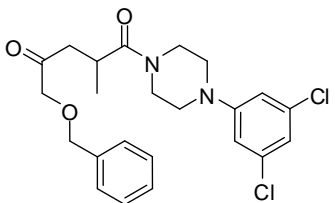
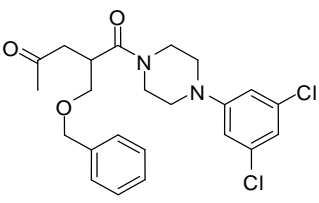
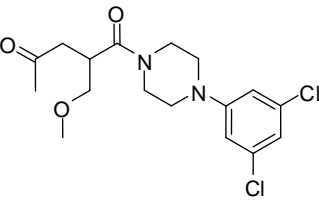
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
261		(2S)-1-(4,6-dicloro-2-piridil)-2-metil-piperazina	A4 + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 2,4,6-Tricloro-piridina	246	246
262		(2S)-1-(2,6-dicloro-4-piridil)-2-metil-piperazina	A4 + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 2,4,6-Tricloro-piridina	246	246
263		3-cloro-5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]piridazina	A4 + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 3,5-Dicloro-piridazina	213	213
264		2-cloro-4-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]pirimidina	A4 + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 2,4-Dicloro-pirimidina	213	213
265		N,N-dimetil-2-piperazin-1-il-anilina	A7	piperazina + (2-Bromo-fenil)-dimetil-amina	205	N.A.
266		1-(3-flúor-2-metil-fenil)piperazina	A7	piperazina + 1-Bromo-3-flúor-2-metil-benzeno	194	195

Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
267		1-(4-flúor-2-metil-fenil)piperazina	A7	piperazina + 1-Bromo-4-flúor-2-metil-benzeno	194	195
268		1-(5-flúor-3-piridil)piperazina	A2a + A5a	terc-Butil éster do ácido piperazina-1-carboxílico + 3-Bromo-5-flúor-piridina	181	N.A.
269		1-(5-cloro-3-piridil)piperazina	A8	piperazina + 3-Cloro-5-flúor-piridina	198	198-200
270		1-(5-bromo-3-piridil)piperazina	A8	piperazina + 3-Bromo-5-flúor-piridina	242	242-244
271		1-(3-cloro-5-flúor-fenil)piperazina	A2a + A5a	terc-Butil éster do ácido piperazina-1-carboxílico + 1-Bromo-3-cloro-5-flúor-benzeno	215	215-217
272		1-(4-cloro-5-flúor-2-metil-fenil)piperazina	A7	Piperazina + 1-Bromo-4-cloro-5-flúor-2-metil-benzeno	229	229-231
273		1-(4,5-diflúor-2-metil-fenil)piperazina	A7	Piperazina + 1-Bromo-4,5-diflúor-2-metil-benzeno	212	213
274		3-piperazin-1-ilbenzonitrila	A8	Piperazina + 3-flúor-benzonitrila	187	N.A.

Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
275		(2S)-1-(4-cloro-5-flúor-2-metil-fenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 1-Bromo-2-metil-4-cloro-5-fluor benzeno	243	N.A.
276		(2R)-1-(3,5-difluorfenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 1-Bromo-3,5-difluor benzeno	212	213
277		(2S)-1-(4-cloro-3,5-difluor-fenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5b	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 1-Bromo-3,5-difluor-4-clorobenzeno	247	N.A.
278		1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)piperazina	A2a + A5b	terc-Butil éster do ácido piperazina-1-carboxílico + 5-Bromo-2-cloro-1,4-dimetil benzeno	225	225-227

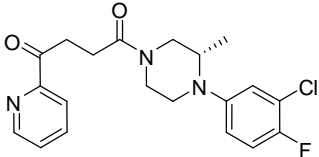
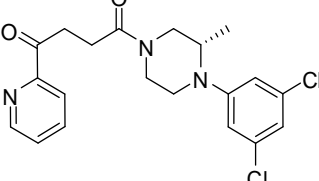
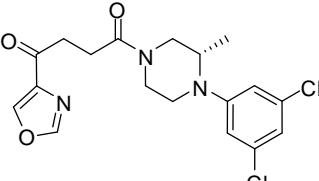
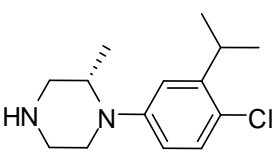
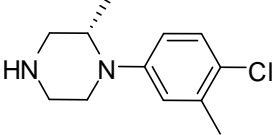
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
279		1-(4,5-dicloro-2-metil-fenil)piperazina	A2a + A5a	terc-Butil éster do ácido piperazina-1-carboxílico + 3,4-dicloro-6-bromotolueno	245	N.A
280		(2S)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2-metil-pirazina	A2a + A5a	terc-Butil éster do ácido piperazina-1-carboxílico + 5-bromo-2-cloro-1,3-dimetil benzeno	239	239
281		(2S)-1-(4,5-dicloro-2-metil-fenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 3,4-dicloro-6-bromotolueno	259	N.A.
282		1-(4-cloro-2-flúor-5-metil-fenil)piperazina	A2a + A5a	terc-Butil éster do ácido piperazina-1-carboxílico + 1-Bromo-4-cloro-2-flúor-5-metilbenzeno	229	N.A.
283		1-(3-cloro-5-flúor-2-metil-fenil)piperazina	A2a + A5c	terc-Butil éster do ácido piperazina-1-carboxílico + Int 287	229	N.A.

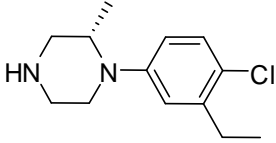
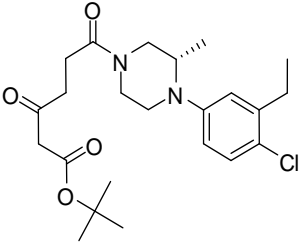
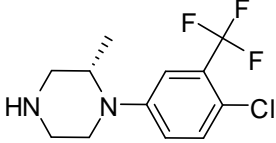
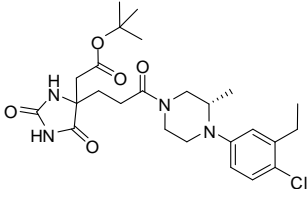
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
284		1-(4-cloro-3-metil-fenil)piperazina	A2a + A5a	terc-Butil éster do ácido piperazina-1-carboxílico + 5-Bromo-2-cloro-tolueno	211	211-213
285		5-bromo-2-cloro-N,N-dimetil-anilina	2.31	1-bromo-4-cloro-3-flúor-benzeno	235	234-236
286		N-(5-bromo-2-cloro-fenil)-N-metil-acetamida	2.32	3-bromo-6-cloroanilina	263	262 - 264
287		1-bromo-3-cloro-5-flúor-2-metil-benzeno	2.33	2-cloro-4-fluortolueno	223	N.A.
288		terc-butil éster do ácido 2-metil-4-oxo-pentanoico	C1 etapa ii + etapa iii	Benzil éster do ácido 3-oxo-butírico	186	N.A.
289		terc-Butil éster do ácido 2-metil-3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-propiónico	F	Int 288	256	N.A.
290		terc-Butil éster do ácido 4-ciclo-propil-4-oxo-butírico	2.34	1-ciclopropile-tanona	198	N.A.

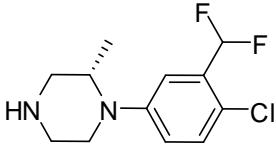
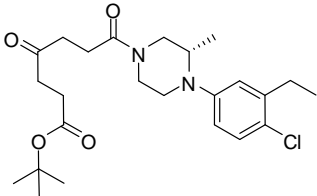
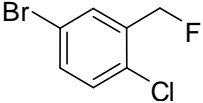
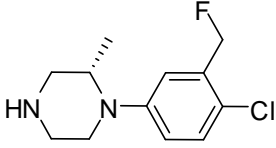
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
291		1-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-4-(2-piridil)butano-1,4-diona	H3	Ácido 4-oxo-4-piridin-2-ilbutírico + 1-(3,5-diclorofenil)piperazina	392	392-394
292		1-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpentano-1,4-diona	D2b	Int 001 + acetaldeído	343	343-345
293		5-benzilóxi-1-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpentano-1,4-diona	D2b	Int 001 + Benziloxiacetaldeído	449	449-451
294		2-(benziloximetil)-1-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]pentano-1,4-diona	H2	Int 138 + 1-(3,5-diclorofenil)piperazina	449	449-451
295		1-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-(metoximetil)pentano-1,4-diona	E	Int 121 + Bromo-metóxi-metano	373	373-375

Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
296		1-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-isopropilpentano-1,4-diona	E	Int 121 + 2-Cloro-propano	371	371-373
297		1-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metóxi-4-metil-pent-4-em-1-ona	H3	Int 154 + 1-(3,5-diclorofenil)piperazina	357	357-359
298		1-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metóxi-pentano-1,4-diona	D4	Int 297	359	359-361
299		5-[2-(benziloximetil)-3-[(3S)-4-(3-cloro-4-flúorfenil)-3-metilpiperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidina-2,4-diona	H2	Int 135 + Int 198	517	N.A.
300		1-[(3S)-4-(3-cloro-4-flúorfenil)-3-metilpiperazin-1-il]-4-(6-metil-2-piridil)butano-1,4-diona	D2a	Int 006 + 6-Metil-piridina-2-carbaldeído	404	404-406

Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
301		1-[(3S)-4-(3-cloro-4-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]pentano-1,4-diona	H2	Ácido levulínico + Int 198	327	
302		1-[(3S)-4-(3-cloro-4-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-(metoximetila)	E	Int 301 + Bromo-metóxi-metano	371	371-373
303		1-[(3S)-4-(3-cloro-4-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metóxi-4-metil-pent-4-en-1-ona	H3	Int 154 + Int 198	355	355-357
304		1-[(3S)-4-(3-cloro-4-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metóxi-pentano-1,4-diona	D4	Int 303	357	N.A.
305		1-[(3S)-4-(3-cloro-5-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]pentano-1,4-diona	H2	Ácido levulínico + Int 206	327	327-329
306		1-[(3S)-4-(3-cloro-5-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-(metoximetil)pentano-1,4-diona	E	Int 305 + Bromo-metóxi-metano	371	371-373

Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
307		1-[(3S)-4-(3-cloro-4-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(2-piridil)butano-1,4-diona	H3	Ácido 4-oxo-4-piridin-2-ilbutírico + Int 198	390	390-392
308		1-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(2-piridil)butano-1,4-diona	H3	Ácido 4-oxo-4-piridin-2-ilbutírico + Int 197	406	406-408
309		1-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-oxazol-4-il-butano-1,4-diona	D2a	Int 008 + Oxazol-4-carbaldeído	396	396-398
310		(2S)-1-(4-cloro-3-isopropil-fenil)-2-metil-piperazina	A2a+ A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 1-bromo-3-isopropil-4-clorobenzeno	253	253
311		(2S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-metil-piperazina	A2a+ A5b	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 5-Bromo-2-cloro-tolueno	225	225-227

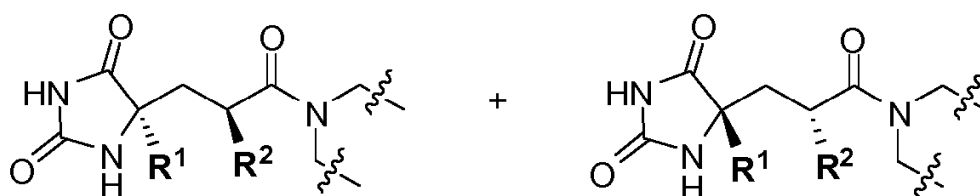
Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
312		(2S)-1-(4-cloro-3-etil-fenil)-2-metil-piperazina	A2a+ A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 1-bromo-3-etil-4-cloro benzeno	239	239
313		6-[(3S)-4-(4-cloro-3-etil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3,6-dioxo-hexanoato de terc-butila	H2	Int 129 + Int 312	437	437-439
314		(2S)-1-[4-cloro-3-(trifluormetil)-fenil]-2-metil-piperazina	A2a+ A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 4-Bromo-1-cloro-2-trifluormetil-benzeno	279	279
315		2-[4-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3-etil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]acetato de terc-butila	F	Int 313	507	507-509

Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms' d
316		(2S)-1-[4-cloro-3-(difluormetila)fenil]-2-metil-piperazina	A2a+ A5a	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 4-Bromo-1-cloro-2-(difluormetila)benzeno (CAS 627527-07-5)	261	261-263
317		7-[(3S)-4-(4-cloro-3-etil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4,7-dioxo-heptanoato de terc-butila	2.36	1,6-dioxaespiro[4,4]nonano-2,7-diona + Int 313	451	451-453
318		4-bromo-1-cloro-2-(fluormetila)benzeno	2.37	5-bromo-2-cloro-benzaldeído	223	N.A
319		(2S)-1-[4-cloro-3-(fluormetil)fenil]-2-metil-piperazina	A2A + A5b	Terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 4-Bromo-1-cloro-2-(fluormetila)benzeno Int 318	243	243

Int	Estrutura	Nome	Mtd	SM	MW	Ms'd
320		(2S)-1-(4-cloro-3,5-difluór-fenil)-2-metil-piperazina	A2A + A5b	terc-Butil éster do ácido (S)-3-metil-piperazina-1-carboxílico + 1-bromo-3,5-difluór-4-clorobenzeno	247	N.A.

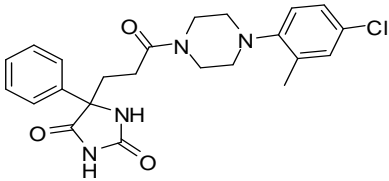
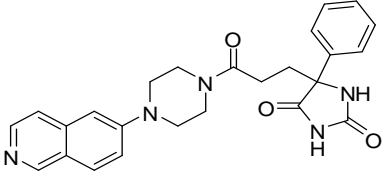
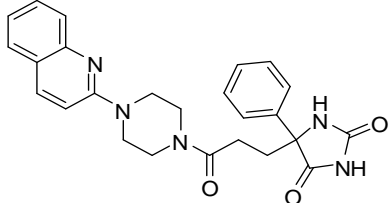
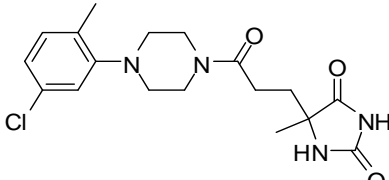
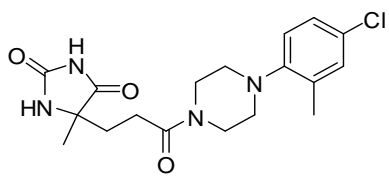
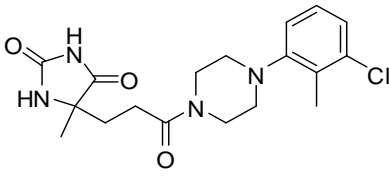
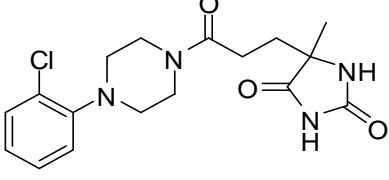
Tabela III. Ilustrativa dos compostos da invenção

trans:

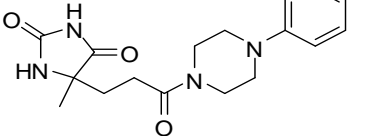
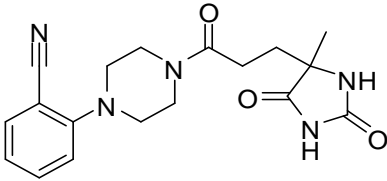
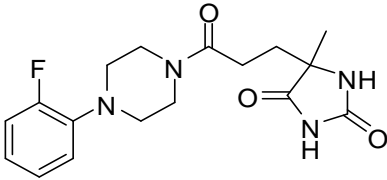
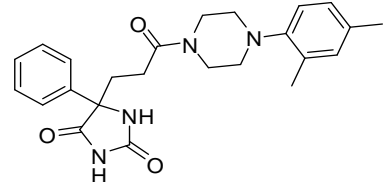
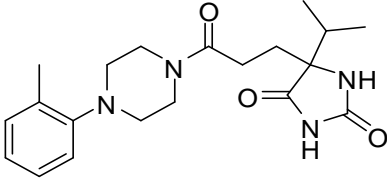
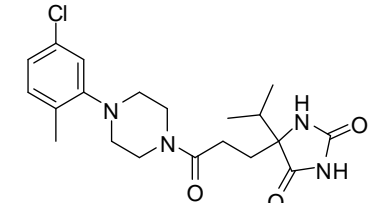
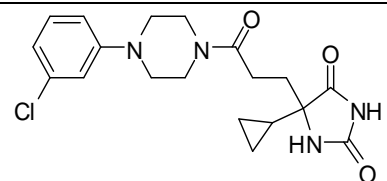
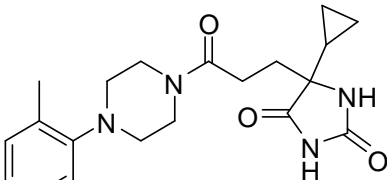


Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
001		330	331	H5	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionico + 1-Fenil-piperazina
002		365	365	H5	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionico + 1-(4-Cloro-fenil)-piperazina
003		365	365 - 367	H5	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionico + 1-(3-clorofenil)piperazina
004		392	393	H5	Ácido 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propionico + 1-Fenil-piperazina

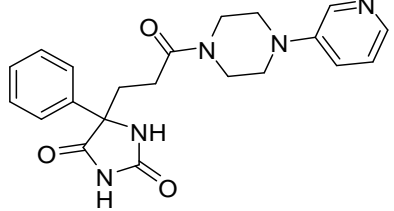
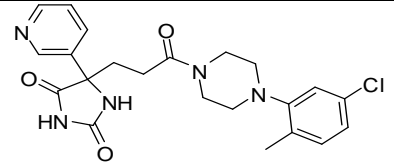
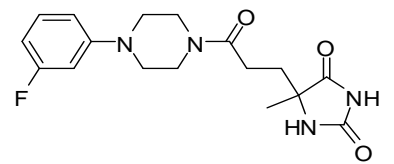
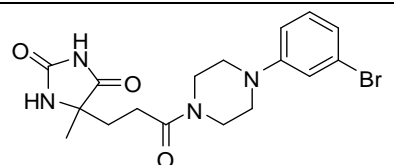
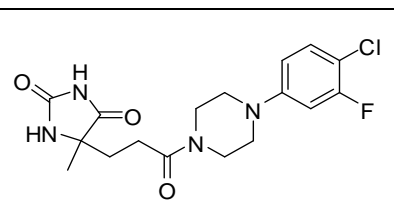
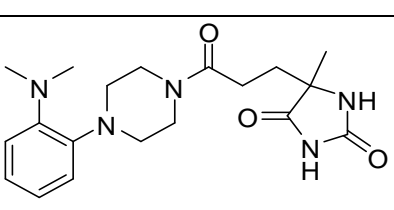
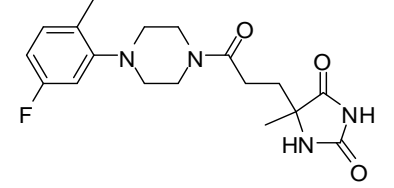
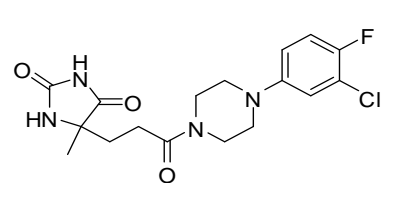
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
005		427	427 - 429	H5	Ácido 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propiónico + 1-(4-Cloro-fenil)-piperazina
006		427	427 - 429	H3	Ácido 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propiónico + 1-(3-clorofenil)piperazina
007		406	407	H1	Ácido 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propiónico + bicloridrato de 1-(o-tolil)piperazina
008		421	421	H1	Ácido 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propiónico + 1-(2,3-Dimetilfenil)piperazina
009		443	443	H1	Ácido 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propiónico + bicloridrato de 1-(2-naftil)piperazina
010		445	445	H1	Ácido 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propiónico + 1-(4-Cloro-3-fluorfenil)piperazina
011		358	359	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + 1-(2,3-Dimetil-fenil)piperazina
012		344	345	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + bicloridrato de 1-(o-tolil)piperazina

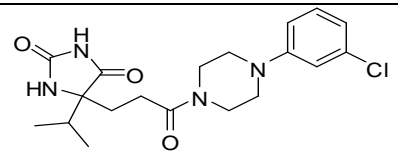
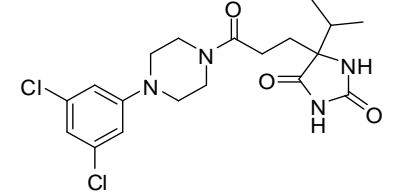
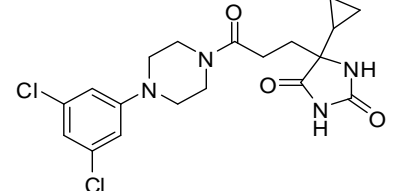
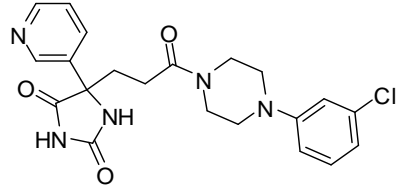
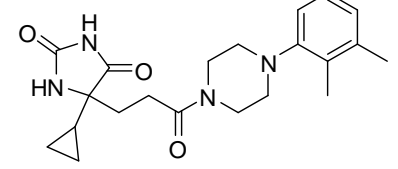
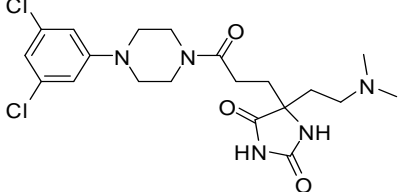
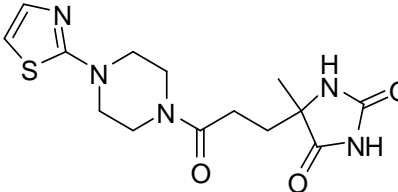
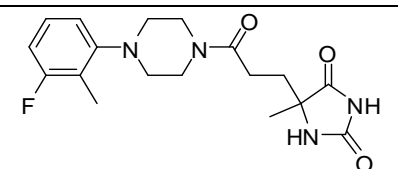
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
013		441	441 - 443	H1	Ácido 3-(2,5-Dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propiónico + cloridrato de 1-(4-cloro-2-metilfenil)piperazina
014		444	444	H1	Ácido 3-(2,5-Dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propiónico + cloridrato de 6-(1-piperazinil)-isoquinolina
015		444	444	H1	Ácido 3-(2,5-Dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propiónico + 2-piperazin-1-il-quinolina
016		379	379 - 381	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + 1-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazina
017		379	379 - 381	H2	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + cloridrato de 1-(4-cloro-2-metil-fenil)piperazina
018		379	379 - 381	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + 1-(3-cloro-2-metilfenil)piperazina
019		365	365	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + cloridrato de 1-(2-clorofenil)piperazina

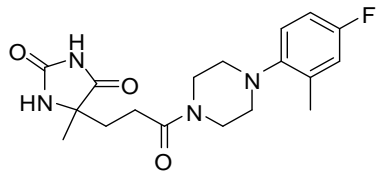
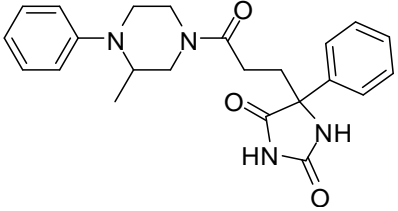
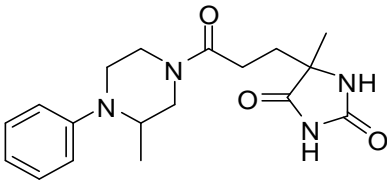
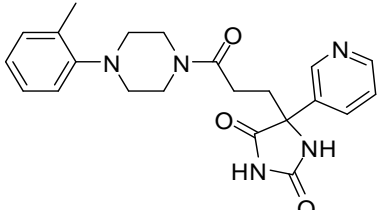
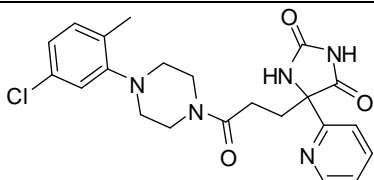
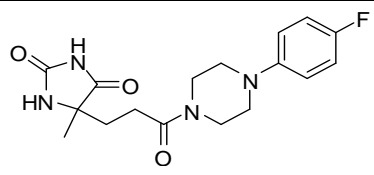
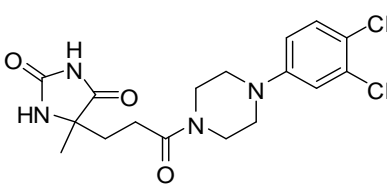
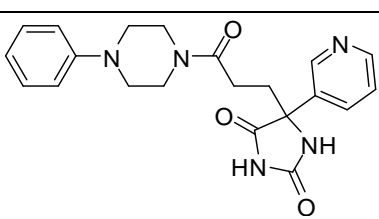
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
020		427	427	H1	Ácido 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propiónico + cloridrato de 1-(2-clorofenil)piperazina
021		441	441 - 443	H1	Ácido 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propiónico + Int 196
022		421	421	H1	Ácido 3-(2,5-Dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propiónico + 1-(2,6-Dimetil-fenil)piperazina
023		451	452	H1	Ácido 3-(2,5-Dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propiónico + 1-(3-metil-4-nitro-fenil)piperazina
024		441	441 - 443	H1	Ácido 3-(2,5-Dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propiónico + 1-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazina
025		432	433	H1	Ácido 3-(2,5-Dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propiónico + Int 246
026		450	450	H1	Ácido 3-(2,5-Dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propiónico + Int 247
027		406	407	2.9	Cpd 007

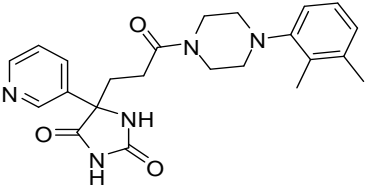
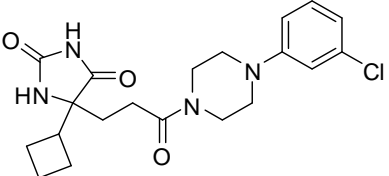
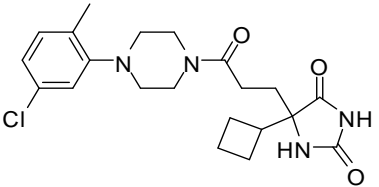
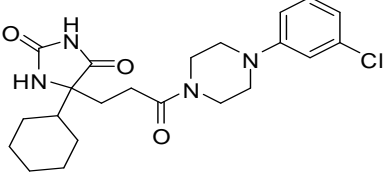
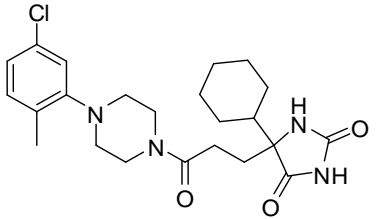
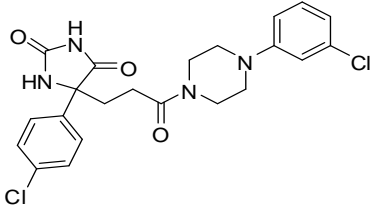
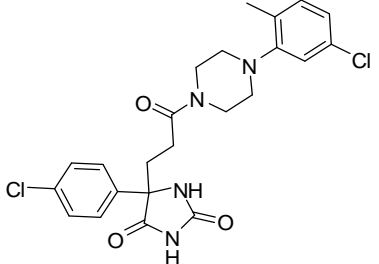
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
028		409	409 - 411	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + 1-(4-bromofenil)piperazina
029		355	356	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + 1-(2-cianofenil)piperazina
030		348	349	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + 1-(2-fluorfenil)piperazina
031		421	421	H1	Ácido 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propiónico + 1-(2,4-Dimetilfenil)piperazina
032		372	373	F	Int 029
033		407	407 - 409	F	Int 030
034		391	391 - 393	F	Int 031
035		370	371	F	Int 032

Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
036		405	405 - 407	F	Int 033
037		366	367	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + 1-(3,4-difluorfenil)piperazina
038		358	359	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + 1-(2,4-Dimetil-fenil)piperazina
039		358	359	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + 1-(2,5-Dimetil-fenil)piperazina
040		399	399 - 401	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + 1-(3,5-dicloro-fenil)piperazina
041		399	399 - 401	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + 1-(2,3-dicloro-fenil)-piperazina
042		331	332	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + 1-(2-piridil)piperazina
043		331	332	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + 1-Piridin-3-il-piperazina
044		422	422 - 424	F	Int 109

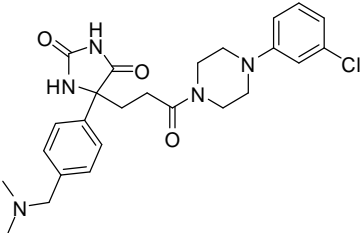
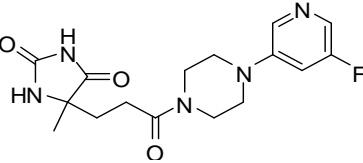
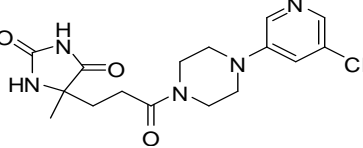
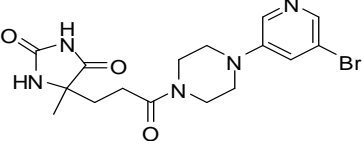
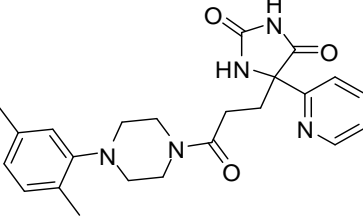
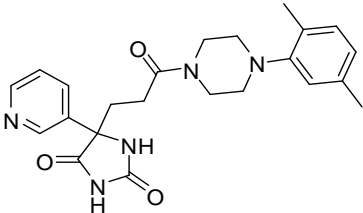
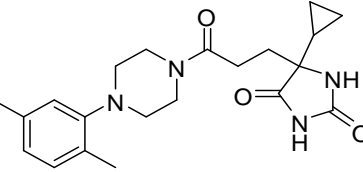
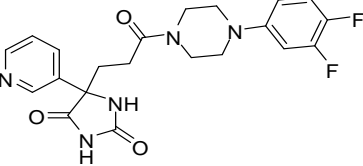
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
045		393	394	H1	Ácido 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propiónico + 1-Piridin-3-il-piperazina
046		442	442 - 44	F	Int 025
047		348	349	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + 1-(3-fluorfenil)piperazina
048		409	409 - 411	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + 1-(3-bromofenil)piperazina
049		383	383 - 385	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + 1-(4-Cloro-3-fluorfenil)piperazina
050		373	375	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + Int 265
051		362	363	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + Int 204
052		383	383 - 385	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + Biclórato de 1-(3-cloro-4-fluór-fenil)piperazina

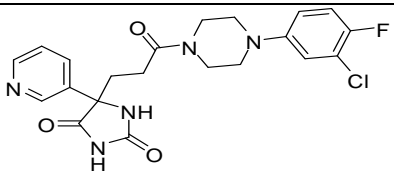
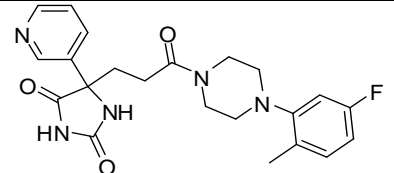
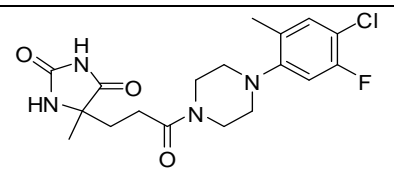
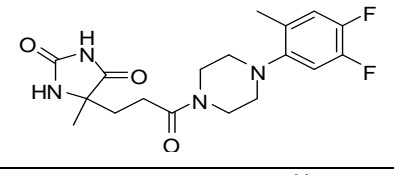
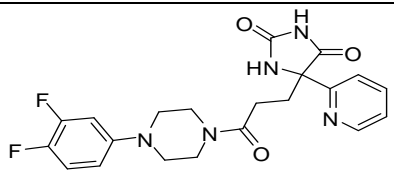
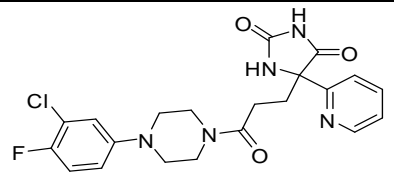
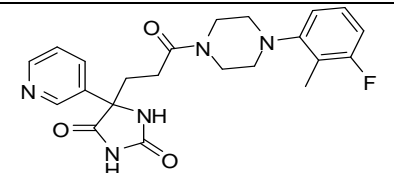
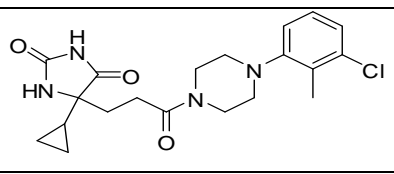
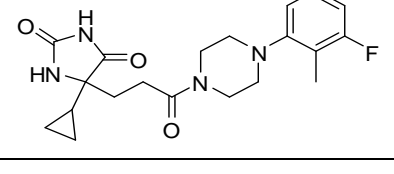
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
053		393	393 - 395	F	Int 074
054		427	427 - 429	F	Int 075
055		425	425 - 427	F	Int 045
056		428	428 - 430	F	Int 026
057		384	385	F	Int 082
058		456	456 - 458	F	Int 086
059		337	338	H3	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + 1-Tiazol-2-il-piperazina
060		362	363	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + Int 266

Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
061		362	363	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + Int 267
062		406	407	H1	Ácido 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propiónico + 2-Metil-1-fenil-piperazina
063		344	345	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + 2-Metil-1-fenil-piperazina
064		407	408	F	Int 027
065		442	442 - 444	F	Int 028
066		348	349	H3	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + 1-(4-fluorfenil)piperazina
067		399	399 - 401	H3	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + cloridrato de 1-(3,4-dicloro-fenil)piperazina
068		393	394	H1	Int 132 + 1-Fenil-piperazina

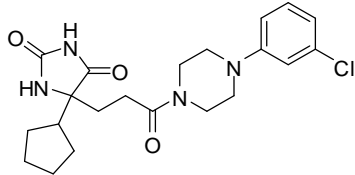
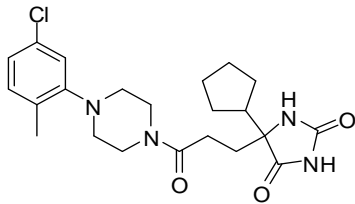
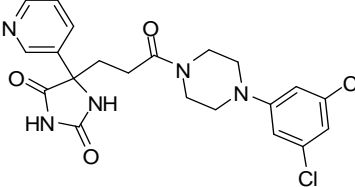
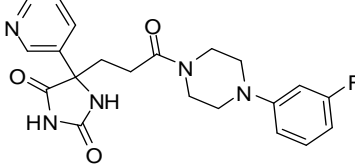
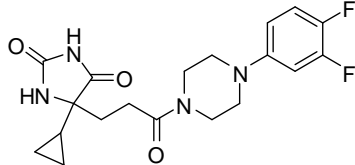
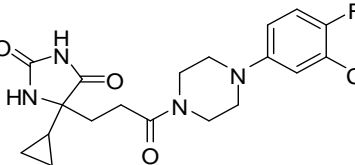
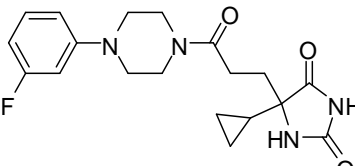
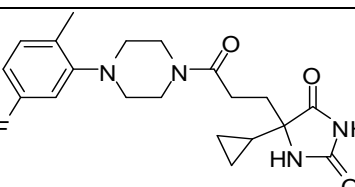
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
069		422	422	H1	Int 132 + 1-(2,3-Dimetil-fenil)-piperazina
070		405	405 - 407	F	Int 034
071		419	419 - 421	F	Int 035
072		433	433 - 435	F	Int 111
073		447	393	F	Int 080
074		461	461 - 463	H1	Ácido 3-[4-(4-cloro-fenil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]propiónico + 1-(3-clorofenil)piperazina
075		475	475 - 477	H1	Ácido 3-[4-(4-cloro-fenil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]propiónico + 1-(5-cloro-2-metilfenil)piperazina

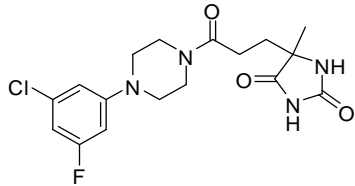
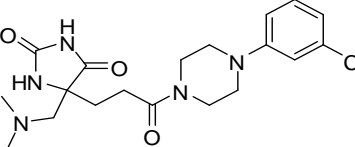
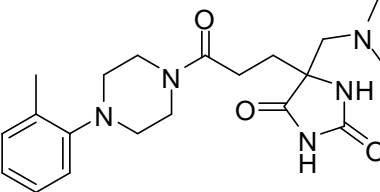
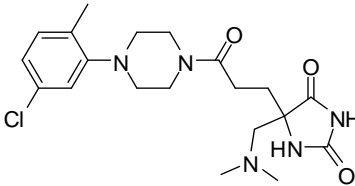
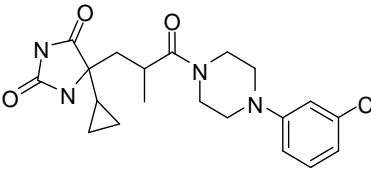
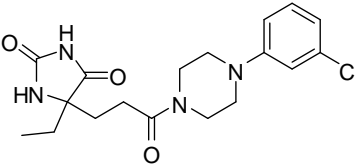
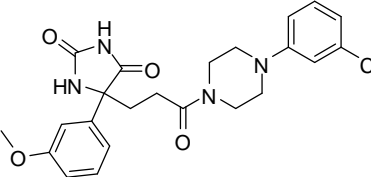
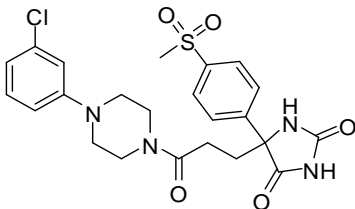
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
076		441	441 - 443	H1	Ácido 3-(2,5-dioxo-4-p-tolil-imidazolidin-4-il]propiónico + 1-(3-clorofenil)piperazina
077		455	455	H1	Ácido 3-(2,5-dioxo-4-p-tolil-imidazolidin-4-il]propiónico + 1-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina
078		457	457	H1	Ácido 3-[4-(4-metóxi-fenil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]propiónico + 1-(3-clorofenil)piperazina
079		471	471 - 473	H1	Ácido 3-[4-(4-metóxi-fenil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]propiónico + 1-(5-cloro-2-metilfenil)piperazina
080		514	514	F	Int 088
081		494	494	F	Int 089
082		464	464	F	Int 087

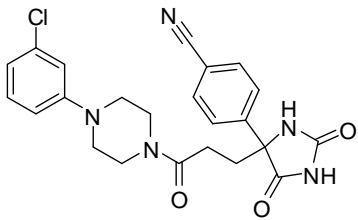
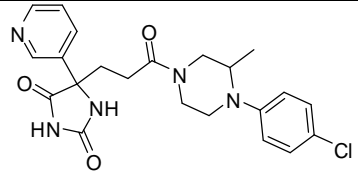
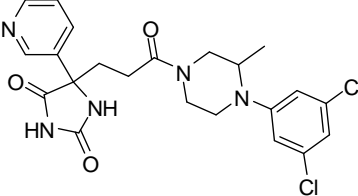
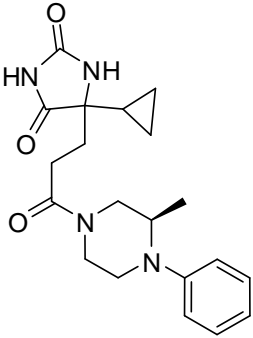
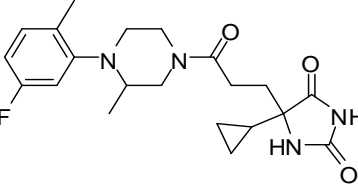
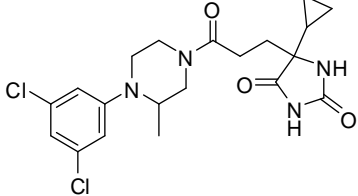
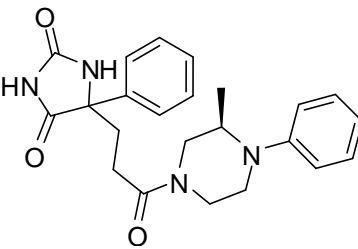
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
083		484	484	F	Int 090
084		349	350	H3	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + Int 268
085		366	366 - 368	H3	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + Int 269
086		410	410 - 412	H3	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + Int 270
087		422	422	F	Int 076
088		422	422	H3	Int 132 + 1-(2,5-Dimetilfenil)piperazina
089		384	386	F	Int 077
090		429	430	H1	Int 132 + 1-(3,4-difluorfenil)piperazina

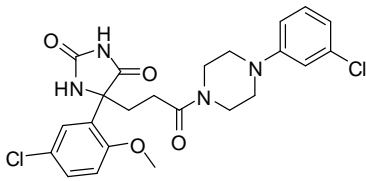
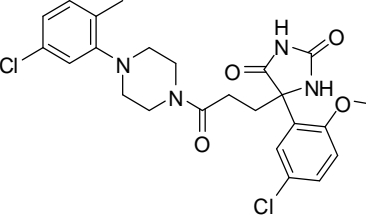
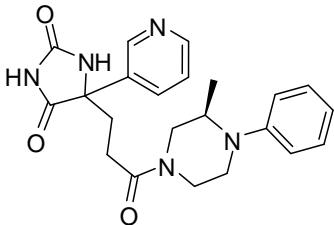
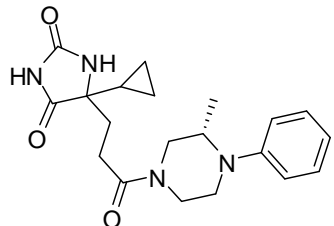
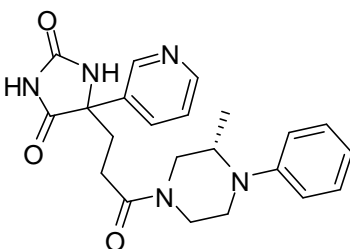
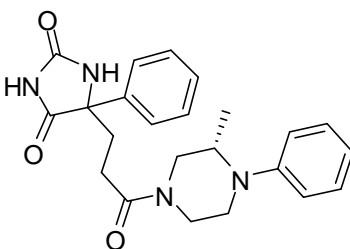
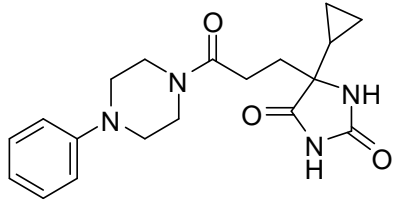
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
091		446	446 - 448	H1	Int 132 + Biclórídato de 1-(3-cloro-4- fluorfenil)piperazina
092		425	426	H1	Int 132 + Int 204
093		397	397	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5- dioxo-imidazolidin-4- il)propiónico + Int 272
094		380	381	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5- dioxo-imidazolidin-4- il)propiónico + Int 273
095		429	430	F	Int 083
096		446	446 - 448	F	Int 084
097		425	426	H3	Int 132 + 1-(3-flúor-2- metilfenil)-piperazina
098		405	405 - 407	F	Int 036
099		388	389	F	Int 037

Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
100		425	426	F	Int 038
101		422	422	F	Int 039
102		442	442 - 444	H3	Int 132 + 1-(3-cloro-2-metilfenil)-piperazina
103		411	412	F	Int 112
104		425	426	F	Int 113
105		407	408	H3	Int 132 + 2-metil-1-fenil-piperazina
106		370	371	H1	Int 162 + 2-metil-1-fenilpiperazina
107		407	407	F	Int 091
108		421	421	F	Int 092

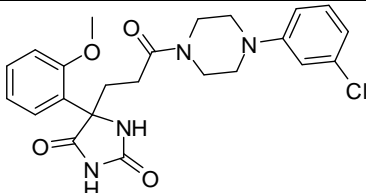
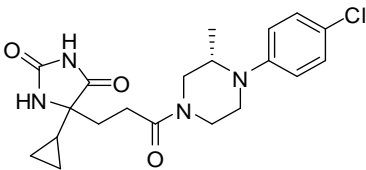
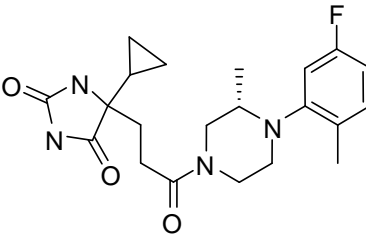
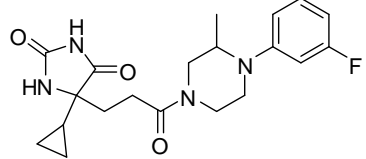
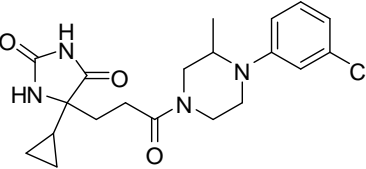
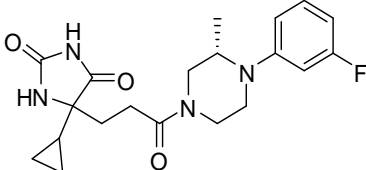
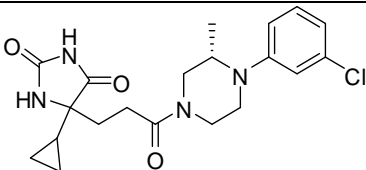
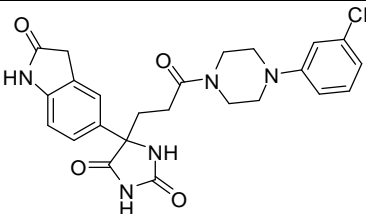
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
109		419	419	F	Int 093
110		433	433	F	Int 094
111		462	462 - 464	H1	Int 132 + 1-(3,5-diclorofenil)piperazina
112		411	412	H1	Int 132 + 1-(3-fluorfenil)piperazina
113		392	393	H1	Int 162 + 1-(3,4-difluorfenil)piperazina
114		409	409 - 411	H1	Int 162 + Bicloridrato de 1-(3-cloro-4-fluorfenil)piperazina
115		374	375	H1	Int 162 + 1-(3-fluorfenil)piperazina
116		388	389	H1	Int 162 + Int 204

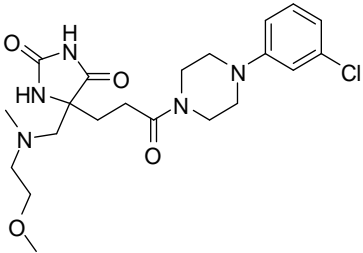
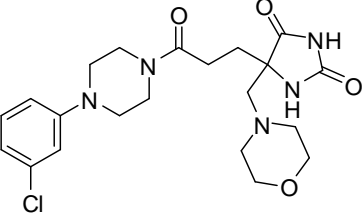
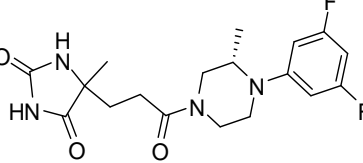
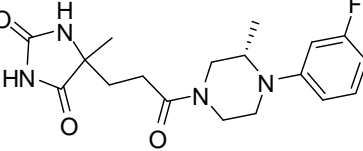
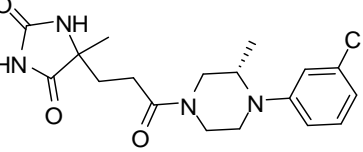
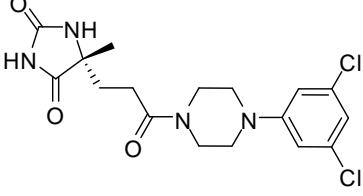
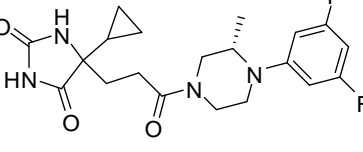
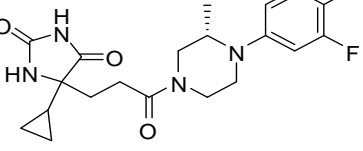
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
117		383	383 - 385	H3	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionico + Int 271
118		408	408	F	Int 013
119		387	388	F	Int 015
120		422	422 - 424	F	Int 014
121	 trans	405	405 - 407	F	Int 040
122		379	379 - 381	F	Int 041
123		457	457 - 459	F	Int 042
124		505	505 - 507	F	Int 043

Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
125		452	452 - 454	F	Int 044
126		442	442 - 444	H1	Int 132 + Int 220
127		476	476 - 478	H1	Int 132 + Int 218
128		370	371	H1	Int 162 + Int 219
129		402	403	H1	Int 162 + Int 217
130		439	439 - 441	H1	Int 162 + Int 218
131		406	407	H1	Ácido 3-(2,5-dioxo-4-fenilimidazolidin-4-il)propanoico + Int 219

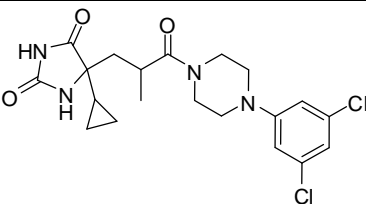
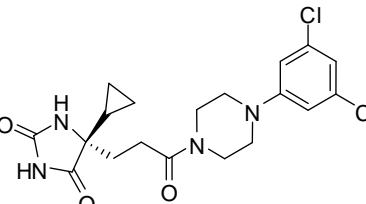
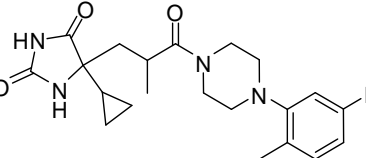
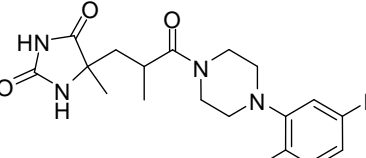
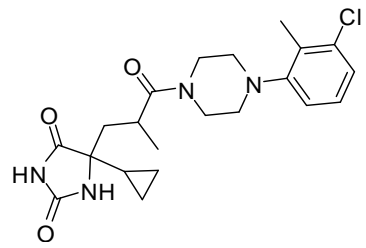
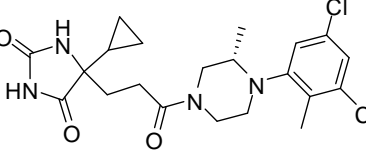
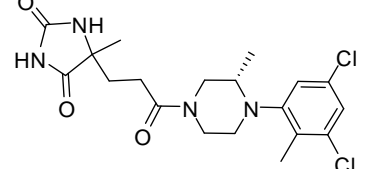
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
132		491	491 - 493	H1	Ácido 3-[4-(5-cloro-2-metóxi-fenil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-propiónico + 1-(3-clorofenil)piperazina
133		505	505 - 507	H1	Ácido 3-[4-(5-cloro-2-metóxi-fenil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-propiónico + 1-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina
134		407	408	H1	Int 132 + Int 219
135		370	371	H1	Int 162 + Int 212
136		407	408	H1	Int 132 + Int 212
137		406	407	H1	Ácido 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propiónico + Int 212
138		356	357	H1	Int 162 + 1-Fenil-piperazina

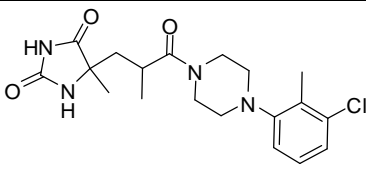
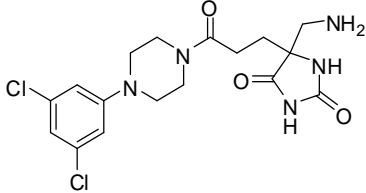
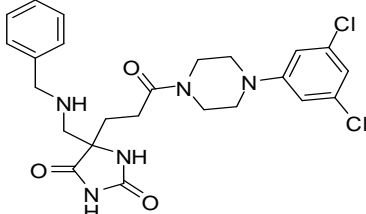
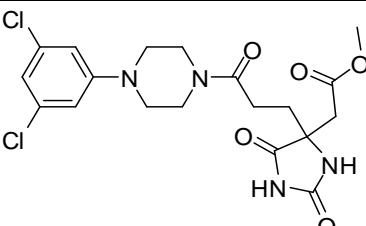
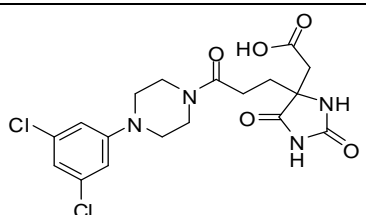
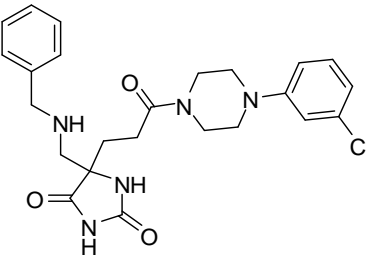
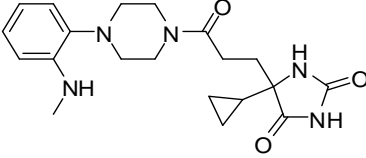
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
139		413	413 - 415	H1	3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionico + Int 242
140		366	367	H1	3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionico + Int 236
141		441	441	F	Int 095
142		439	439 - 441	H1	Int 162 + Int 197
143		379	379 - 381	H1	3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionico + Int 205
144		413	413 - 415	H1	3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionico + Int 197
145		376	377	H1	3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionico + Int 208

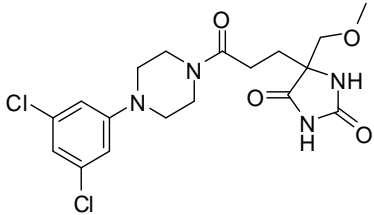
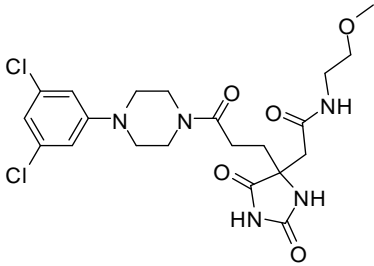
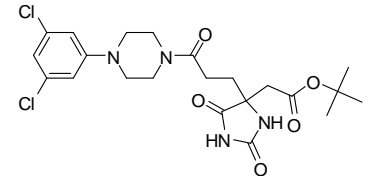
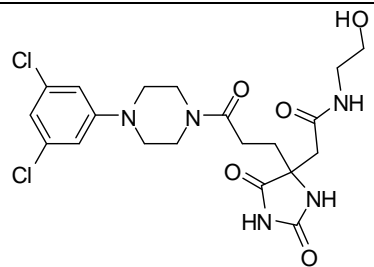
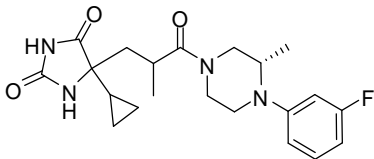
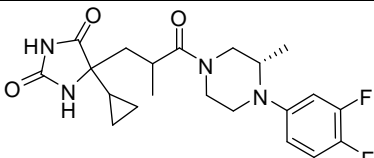
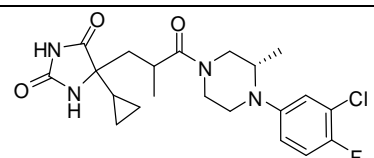
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
146		457	457 - 459	F	Int 078
147		405	405 - 407	H1	Int 162 + Int 205
148		402	403	H1	Int 162 + Int 208
149		388	389	H1	Int 162 + Int 240
150		405	405 - 407	H1	Int 162 + Int 241
151		388	389	H1	Int 162 + Int 202
152		405	405 - 407	H1	Int 162 + Int 200
153		482	482	H1	Ácido 3-[2,5-dioxo-4-(2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il)-imidazolidin-4-il]-propiónico + 1-(3-clorofenil)piperazina

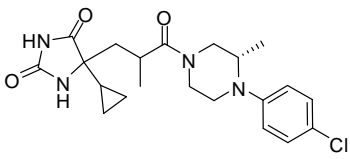
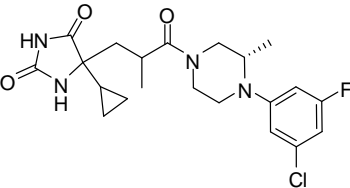
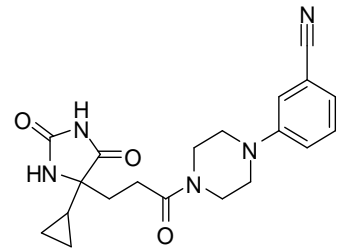
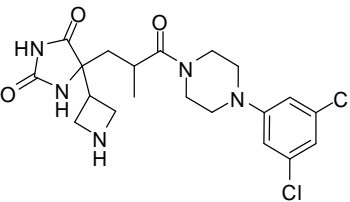
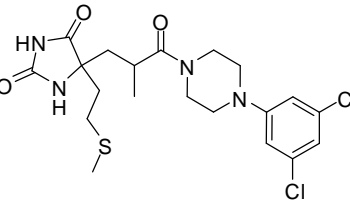
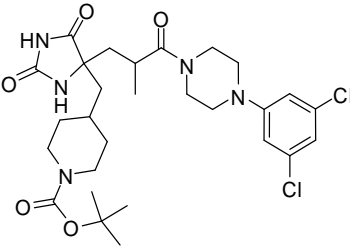
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
154		452	452	F	Int 016
155		450	450	F	Int 017
156		380	381	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + Int 207
157		362	363	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + Int 202
158		379	379 - 381	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + Int 200
159		399	399 - 401	H1	Int 172 + 1-(3,5-diclorofenil)piperazina
160		406	407	H1	Int 162 + Int 207
161		406	407	H1	Int 162 + Int 199

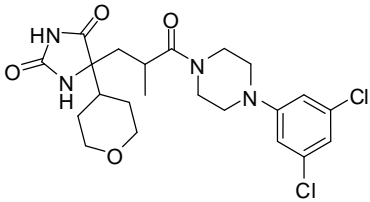
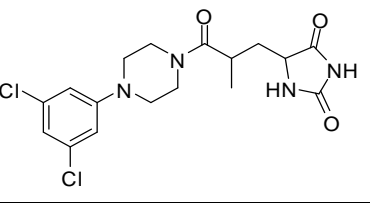
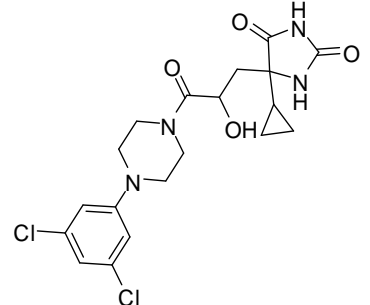
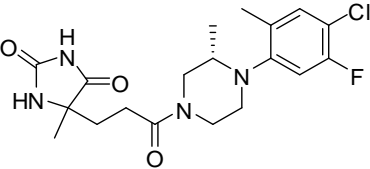
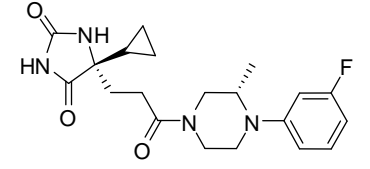
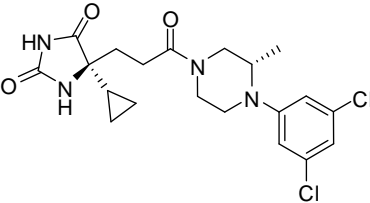
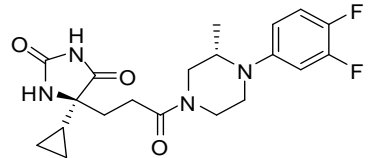
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
162		423	423 - 425	H1	Int 162 + Int 213
163		423	423 - 425	H1	Int 162 + Int 198
164		397	397	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + Int 213
165		380	381	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + Int 199
166		397	397	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + Int 198
167		439	439 - 441	H1	Int 162 + Int 201
168		413	413 - 415	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + Int 201
169		423	423 - 425	H1	Int 162 + Int 206
170		397	397 - 399	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + Int 206
171		380	380	I2	Int 018

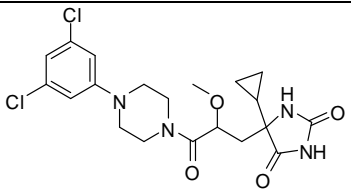
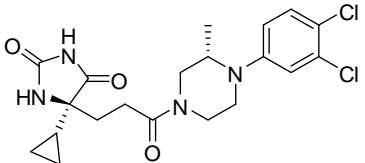
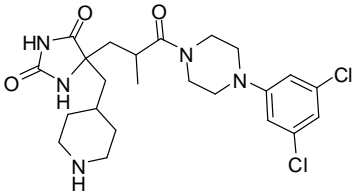
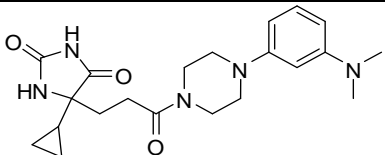
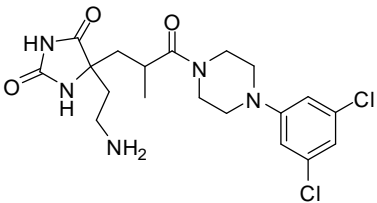
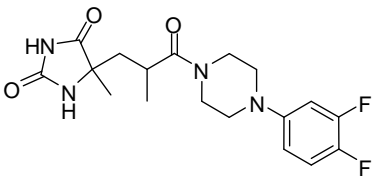
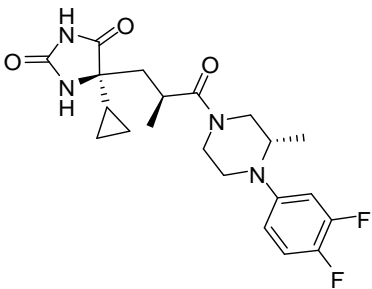
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
172	 trans	439	439 - 441	F	Int 046
173		425	425 - 427	H1	Int 163 + 1-(3,5-diclorofenil)piperazina
174	 trans	402	403 - 404	F	Int 047
175	 trans	376	377	F	Int 048
176	 trans	419	419 - 421	F	Int 101
177		453	453 - 455	H1	Int 162 + Int 211
178		427	427 - 429	H1	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + Int 211

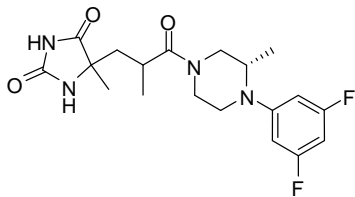
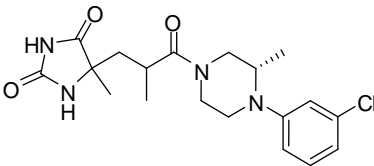
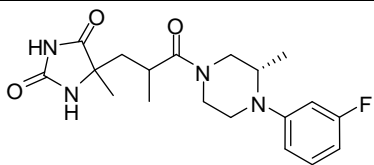
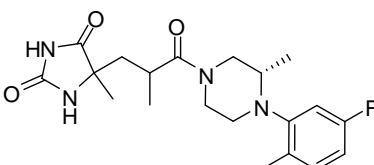
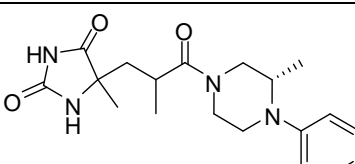
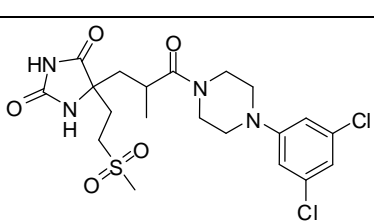
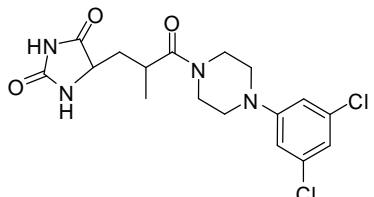
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
179	 <p>trans</p>	393	393 - 395	F	Int 102
180		414	414 - 416	I2	Int 019
181		504	504 - 506	I3	Cpd 180
182		457	457 - 459	2.1	Cpd 188
183		443	443 - 445	2.1	Cpd 188
184		470	470	I3	Cpd 171
185		385	386	H1	Int 162 + N-metil-2-piperazin-1-ilanilina

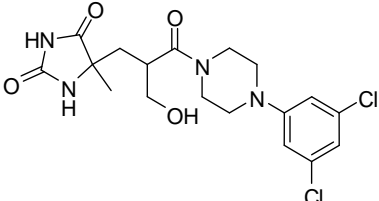
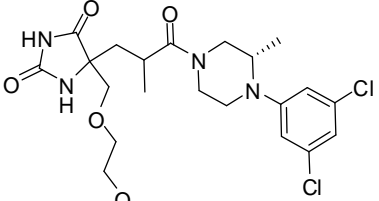
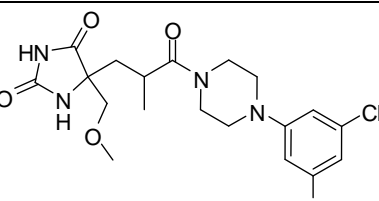
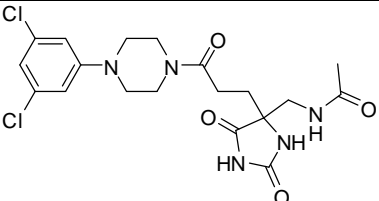
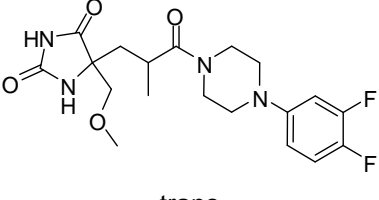
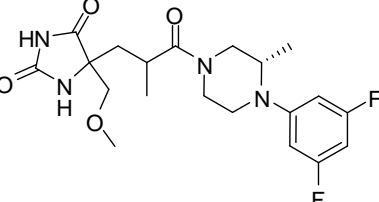
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
186		429	429 - 431	F	Int 020
187		500	500 - 502	H1	Cpd 183 + 2-Metóxi-etilamina
188		499	499 - 501	2.2	Anidrido succínico + 1-(3,5-diclorofenil)piperazina
189		486	486 - 488	2.3	Cpd 182 + 2-Amina-etanol
190	 trans	402	403	F	Int 049
191	 trans	420	421	H2	Int 164 + Int 199
192	 trans	437	437 - 439	F	Int 050

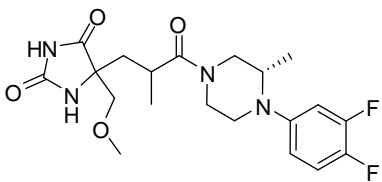
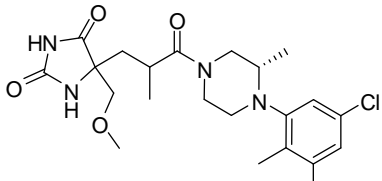
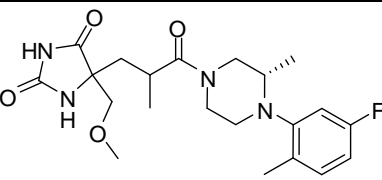
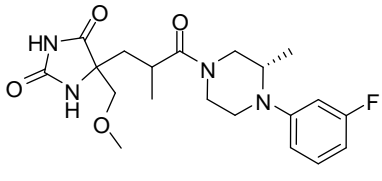
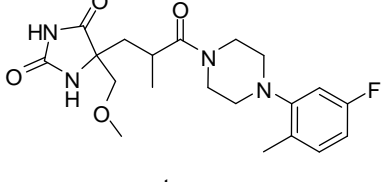
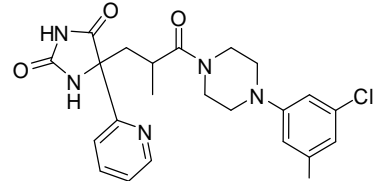
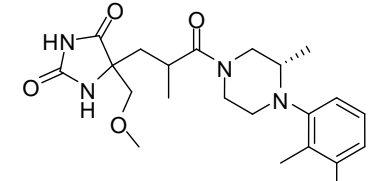
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
193	 trans	419	419 - 421	F	Int 051
194	 trans	437	437 - 439	F	Int 052
195	 trans	381	382	H1	Int 162 + Int 274
196	 trans	454	454 - 456	I2	Int 096
197	 trans	473	473 - 475	F	Int 098
198	 trans	597	596 - 598	F	Int 099

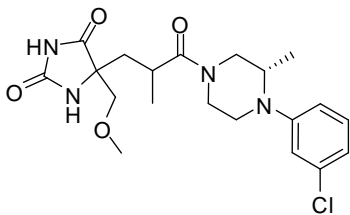
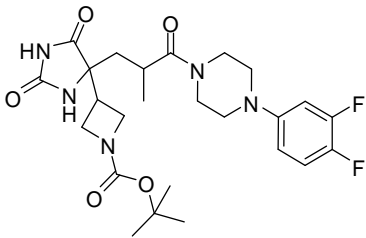
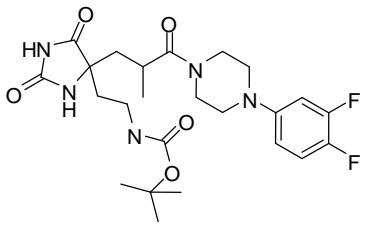
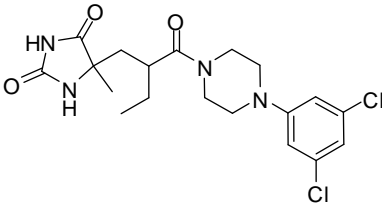
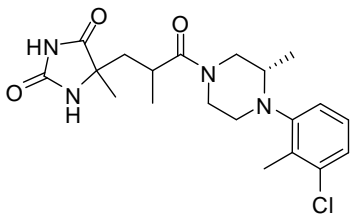
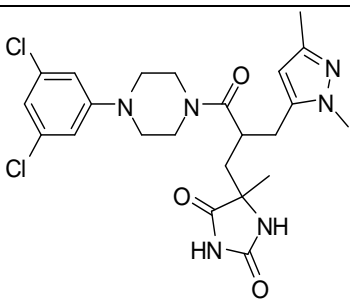
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
199	 <p>trans</p>	483	483 - 485	F	Int 097
200		399	399 - 401	F	Int 055
201		441	441 - 443	F	Int 053
202		411	411	H2	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionico + Int 275
203		388	389	H2	Int 163 + Int 202
204		439	439 - 441	H3	Int 163 + Int 197
205		406	407	H2	Int 163 + Int 199

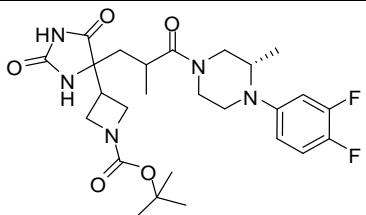
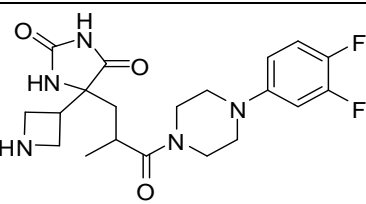
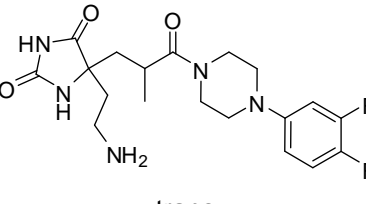
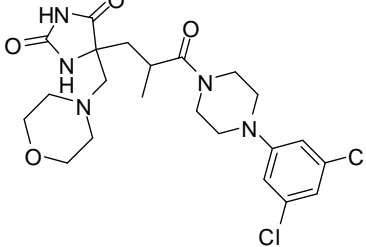
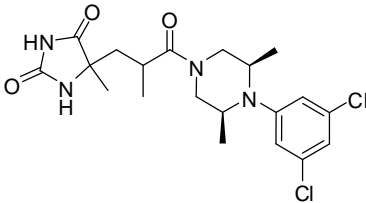
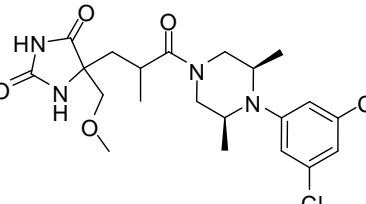
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
206		455	455 - 457	F	Int 056
207		439	439 - 441	H2	Int 163 + (S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metil-piperazina
208	 trans	496	796 - 798	I2	Cpd 198
209		399	400	H1	Int 162 + triclоридrato de N,N-dimetil-3-pipeazina-1-anilina
210	 trans	442	442 - 444	I2	Int 100
211	 trans	380	381	H2	Int 165 + 1-(3,4-difluorfenil)piperazina
212		420	421	2.1 0	Cpd 191

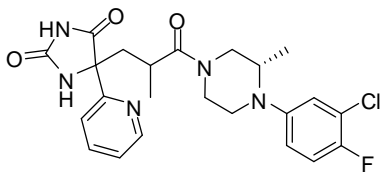
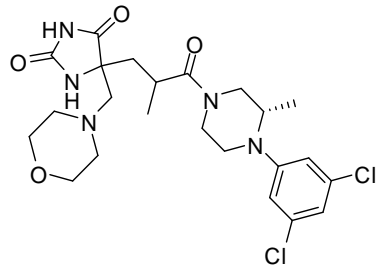
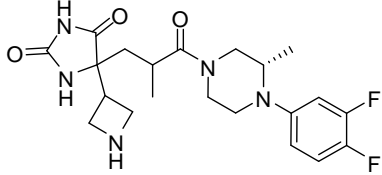
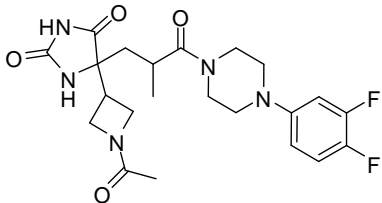
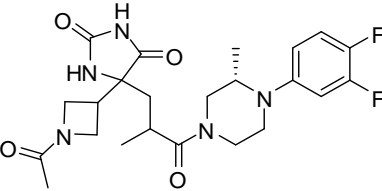
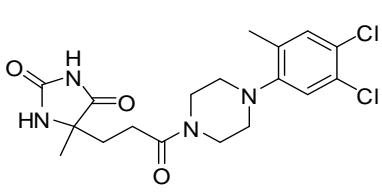
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
213	 trans	394	395	H2	Int 165 + Int 207
214	 trans	393	393 - 395	H2	Int 165 + Int 200
215	 trans	376	377	H2	Int 165 + Int 202
216	 trans	390	391	H2	Int 165 + Int 208
217	 trans	358	359	H2	Int 165 + Int 212
218	 trans	505	505 - 507	2.4	Cpd 197
219	 trans	399	399 - 401	H2	Int 151 + 1-(3,5-diclorofenil)piperazina

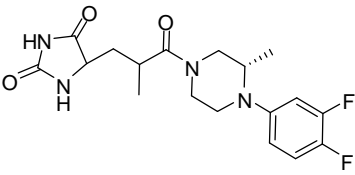
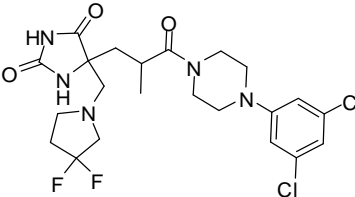
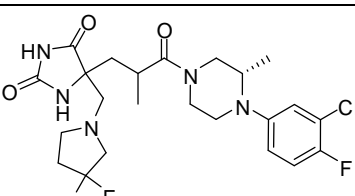
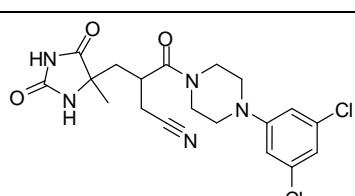
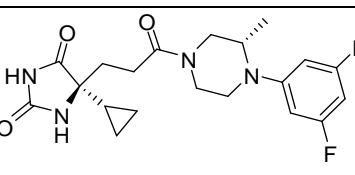
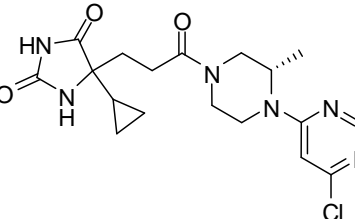
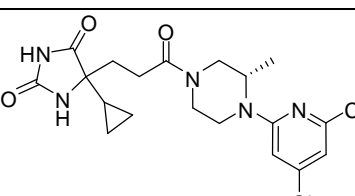
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
220	 <p>trans</p>	429	429 - 431	H2 + F + I4	Int 138 + 1-(3,5-diclorofenil)piperazina
221	 <p>trans</p>	501	501 - 503	F	Int 063
222	 <p>trans</p>	443	443 - 445	H2	Int 156 + 1-(3,5-diclorofenil)piperazina
223		456	456 - 458	I1	Cpd 180
224	 <p>trans</p>	410	411	H2	Int 156 + 1-(3,4-difluorofenil)piperazina
225	 <p>trans</p>	424	425	H2	Int 156 + Int 207

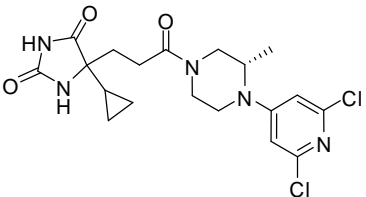
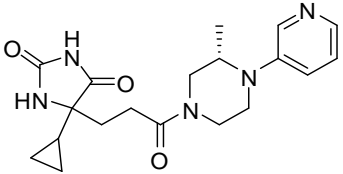
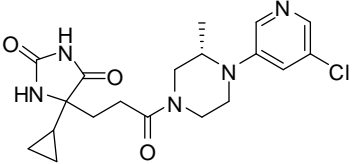
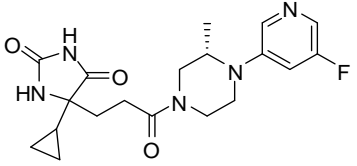
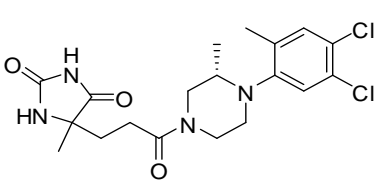
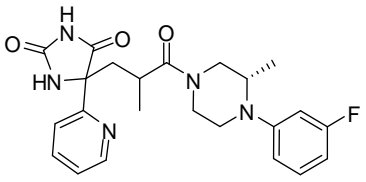
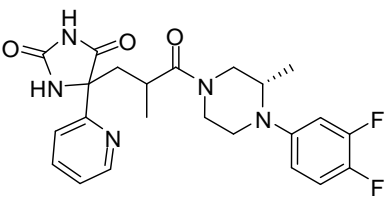
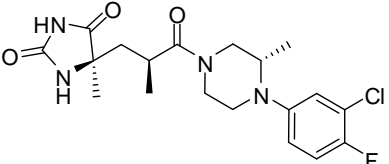
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
226	 trans	424	425	H2	Int 156 + Int 199
227	 trans	471	471	H2	Int 156 + Int 211
228	 trans	420	421	H2	Int 156 + Int 208
229	 trans	406	407	H2	Int 156 + Int 202
230	 trans	406	407	H2	Int 156 + Int 204
231	 trans	476	476 - 478	H2	Int 159 + 1-(3,5-diclorofenil)piperazina
232	 trans	437	437 - 439	H2	Int 156 + Int 216

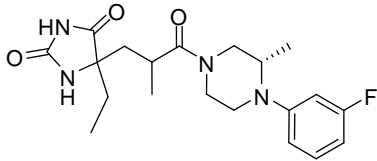
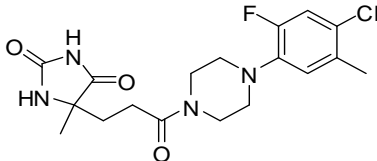
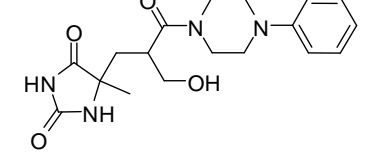
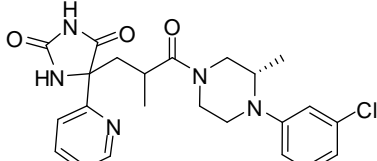
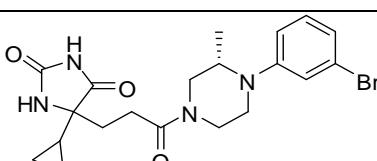
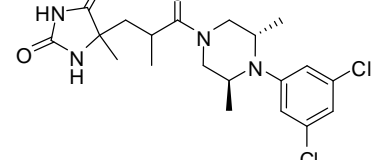
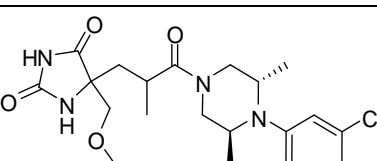
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
233	 <p>trans</p>	423	423 - 425	H2	Int 156 + Int 200
234	 <p>trans</p>	522	522	F	Int 067
235	 <p>trans</p>	510	510	F	Int 069
236	 <p>trans</p>	427	427 - 429	F	Int 061
237	 <p>trans</p>	407	407 - 409	H2	Int 165 + Int 216
238	 <p>trans</p>	507	507 - 509	F	Int 064

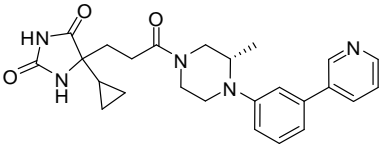
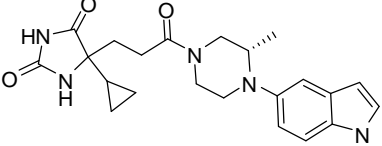
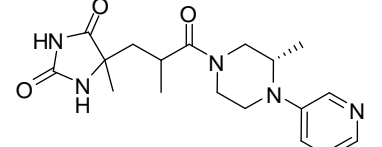
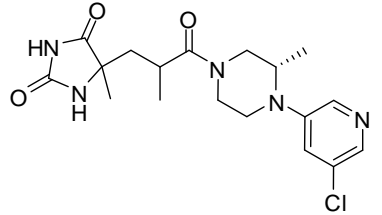
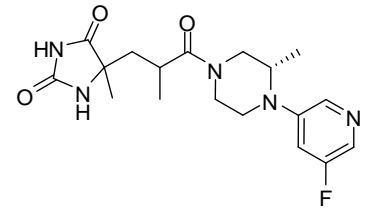
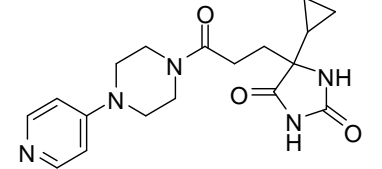
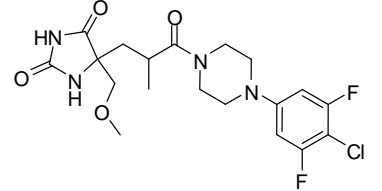
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
239	 <p>trans</p>	536	536	F	Int 068
240	 <p>trans</p>	421	422	I2	Cpd 234
241	 <p>trans</p>	409	410	I2	Cpd 235
242	 <p>trans</p>	498	498 - 500	H2	Int 186 + 1-(3,5-diclorofenil)piperazina
243	 <p>trans</p>	441	441	H2	Int 165 + Int 243
244	 <p>trans</p>	471	471	H2	Int 156 + Int 243

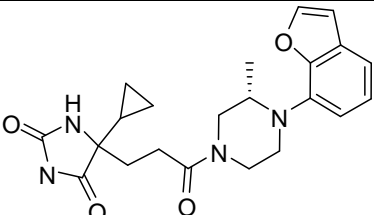
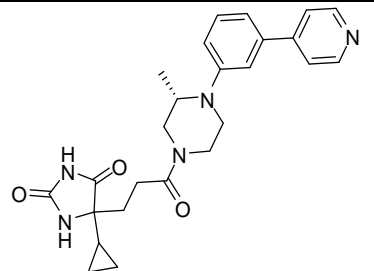
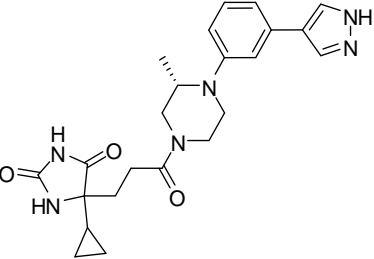
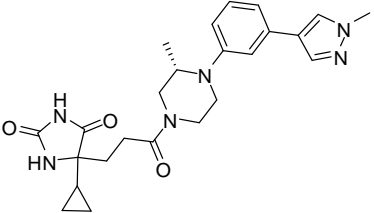
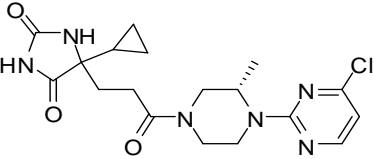
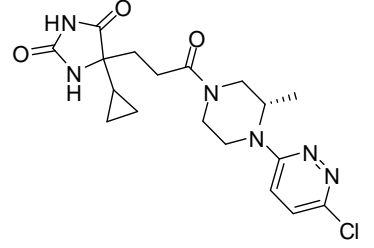
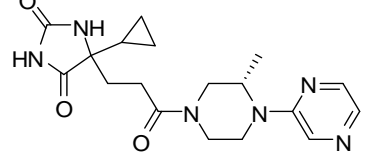
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
245	 <p>trans</p>	474	474	H2	Int 159 + Int 198
246	 <p>trans</p>	512	512 - 514	H2	Int 186 + Int 197
247	 <p>trans</p>	435	436	I2	Cpd 239
248	 <p>trans</p>	463	464	I1	Cpd 240
249	 <p>trans</p>	478	478	I1	Cpd 247
250		413	412 - 414 - 416	H2	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionico + Int 279

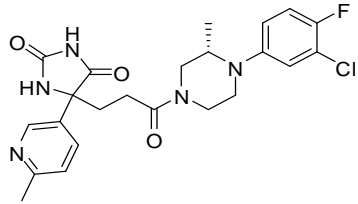
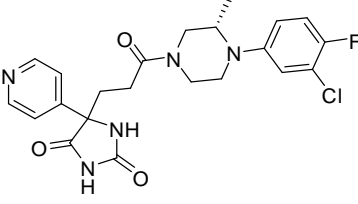
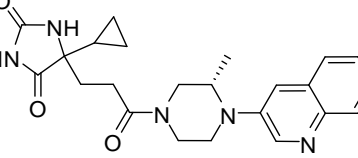
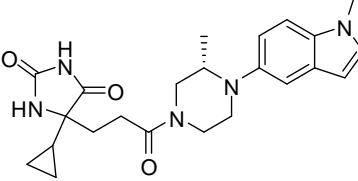
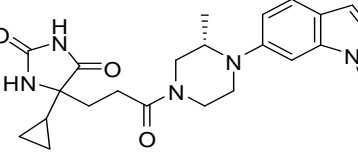
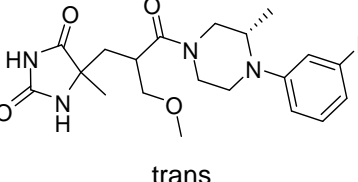
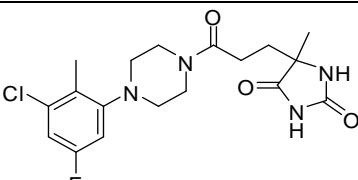
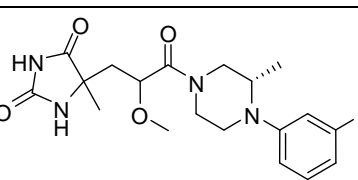
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
251	 trans	380	381	H2	Int 151 + Int 199
252	 trans	518	518 - 520	H2	Int 145 + 1-(3,5-diclorofenil)piperazina
253	 trans	516	516 - 518	H2	Int 145 + Int 198
254	 trans	438	438 - 440	F	Int 065
255		406	407	2.5	Int 163 + Int 207
256		407	407 - 409	H2	Int 162 + Int 260
257		440	440 - 442	H2	Int 162 + Int 261

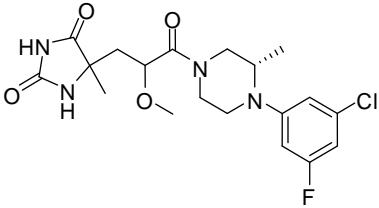
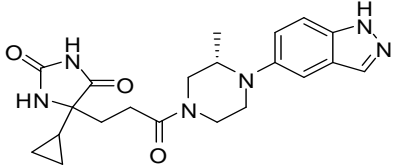
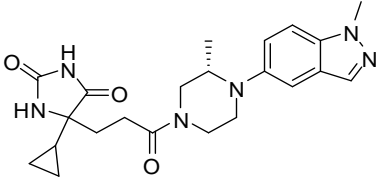
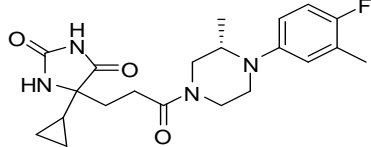
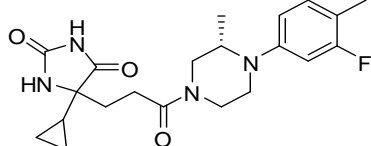
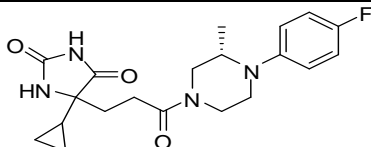
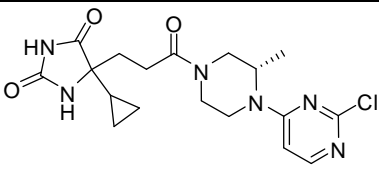
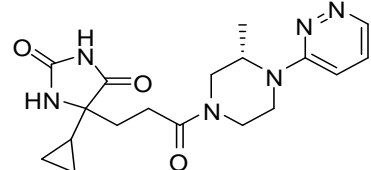
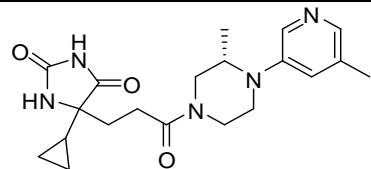
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
258		440	440 - 442	H2	Int 162 + Int 262
259		371	372	H2	Int 162 + Int 221
260		406	406 - 408	H2	Int 162 + Int 215
261		389	390	H2	Int 162 + Int 214
262		427	426 - 428 - 430	H2	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + Int 281
263	 trans	439	440	H2	Int 159 + Int 202
264	 trans	457	458	H2	Int 159 + Int 199
265		411	411 - 413	2.1 1	Cpd 405

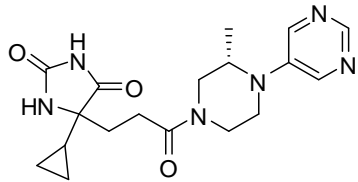
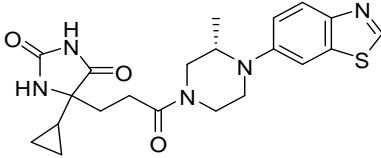
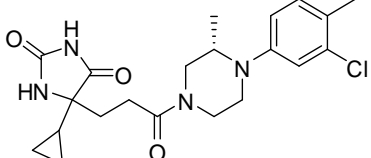
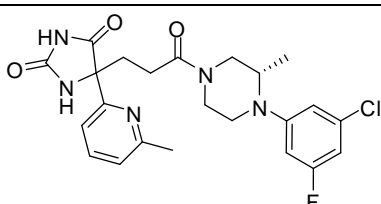
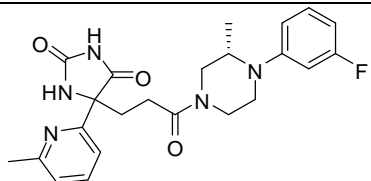
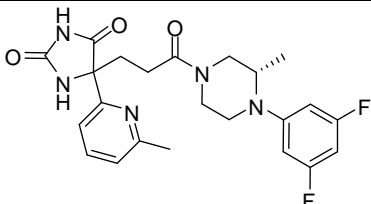
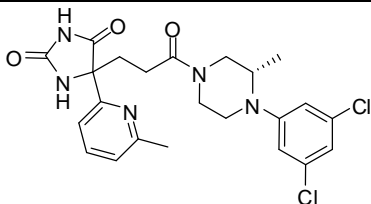
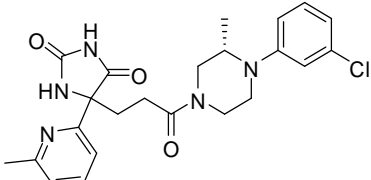
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
266	 trans	390	391	H2	Int 169 + Int 202
267	 trans	397	397 - 399	H2	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionico + Int 282
268	 trans	392	393	I4	Int 062
269	 trans	456	456 - 458	H2	Int 159 + Int 200
270	 trans	449	449 - 451	H2	Int 162 + Int 244
271	 trans	441	441	H2	Int 165 + Int 245
272	 trans	471	471	H2	Int 156 + Int 245

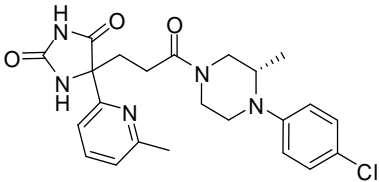
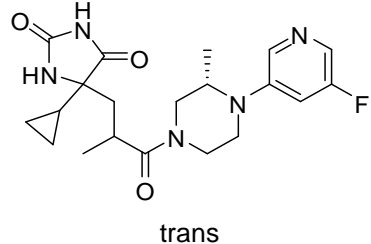
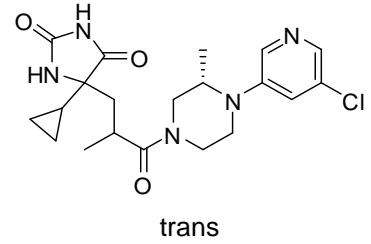
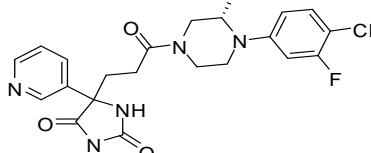
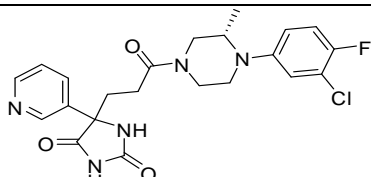
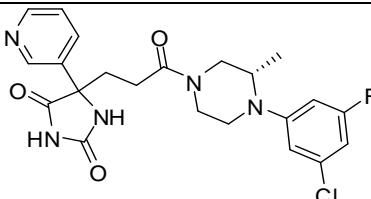
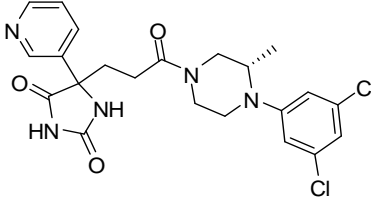
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
273		448	449	I6	Cpd 270 + Ácido piridina-3-borônico
274		409	410	H2	Int 162 + Int 257
275	 trans	359	360	H2	Int 165 + Int 221
276	 trans	394	394 - 936	H2	Int 165 + Int 215
277	 trans	377	378	H2	Int 165 + Int 214
278		357	358	H2	Int 162 + 1-(4-piridil)piperazina
279	 trans	445	445 - 447	H2	Int 156 + Int 203

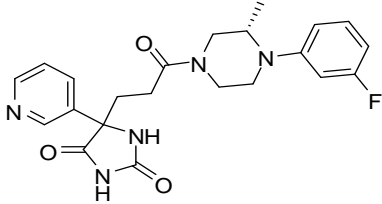
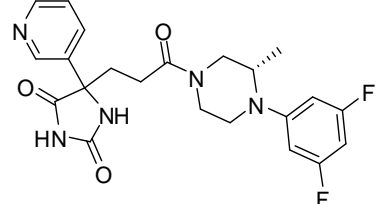
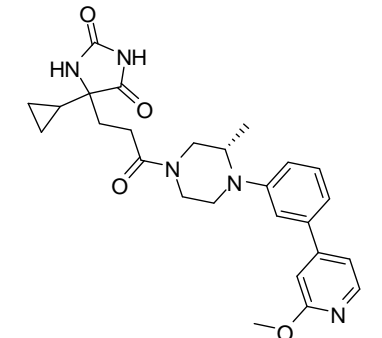
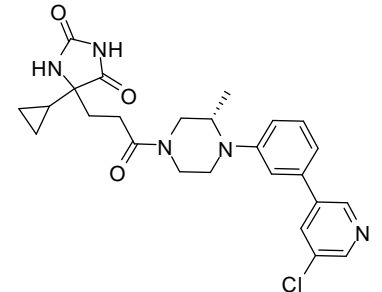
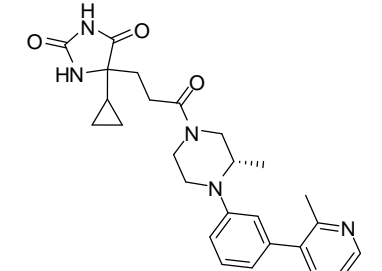
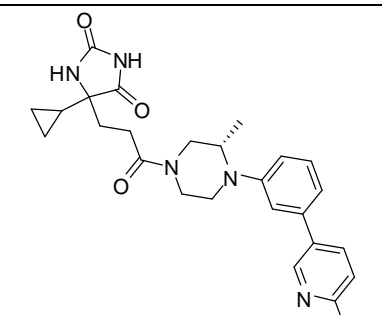
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
280		410	411	H1	Int 162 + Int 249
281		448	449	I6	Cpd 270 + Ácido pirazol-4-borônico
282		437	437	I6	Cpd 270 + Ácido pirazol-4-borônico
283		451	451	I6	Cpd 270 + Ácido 2-metil-1H-pirazol-4-borônico
284		407	407 - 409	H1	Int 162 + Int 226
285		407	407 - 409	H1	Int 162 + Int 227
286		372	373	H1	Int 162 + Int 228

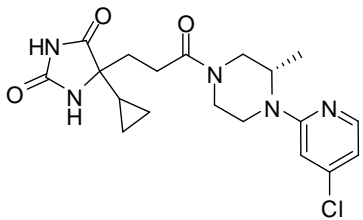
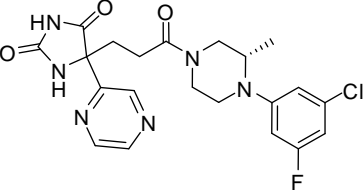
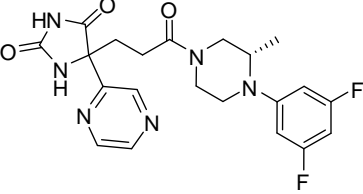
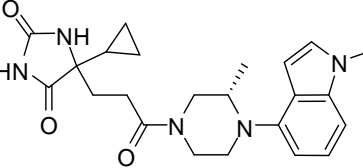
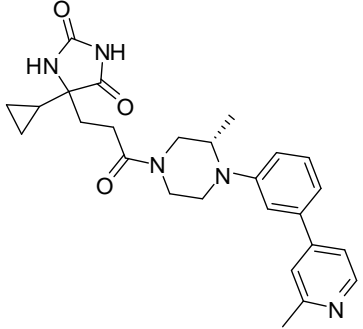
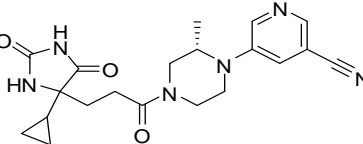
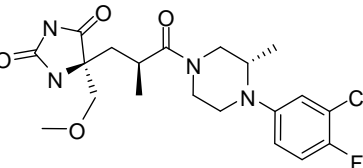
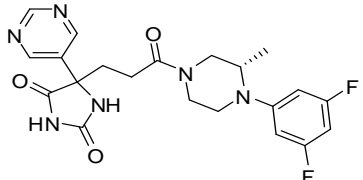
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
287		474	474 - 476	F	Int 059
288		460	460 - 462	F	Int 060
289		422	422	H1	Int 162 + Int 250
290		424	425	H1	Int 162 + Int 251
291		424	425	H1	Int 162 + Int 252
292		406	407	F	Int 066
293		397	397 - 399	H4	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propiónico + Int 283
294		392	393	F	Int 057

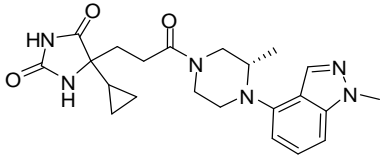
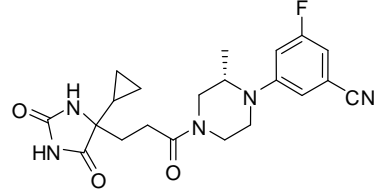
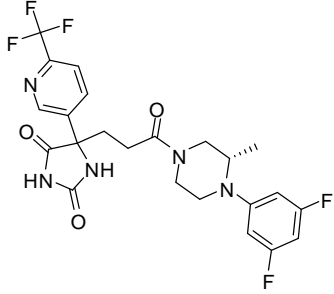
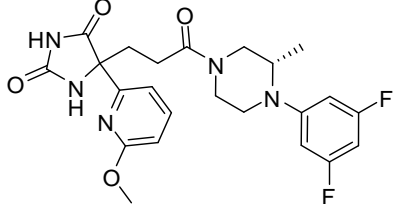
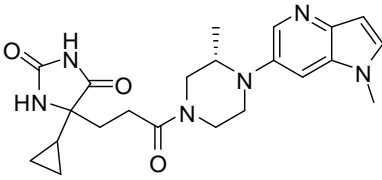
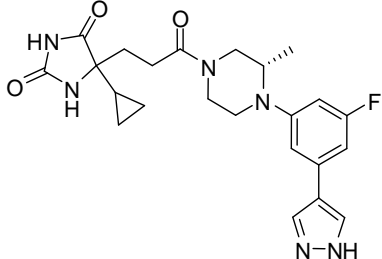
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
295	 <p>trans</p>	427	427 - 429	F	Int 058
296		410	411	H2	Int 162 + Int 258
297		425	425	H2	Int 162 + Int 259
298		402	403	H2	Int 162 + Int 210
299		402	403	H2	Int 162 + Int 224
300		388	389	H2	Int 162 + Int 209
301		407	407 - 409	H2	Int 162 + Int 264
302		372	373	2.3 5	Cpd 285
303		385	386	H2	Int 162 + Int 222

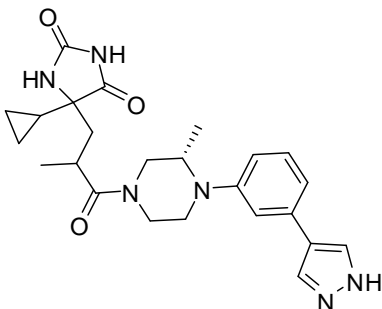
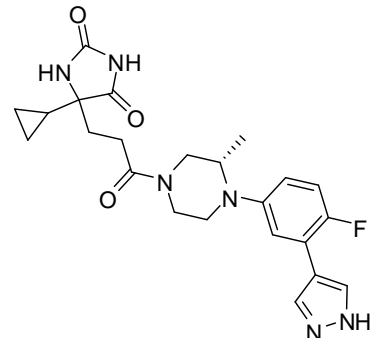
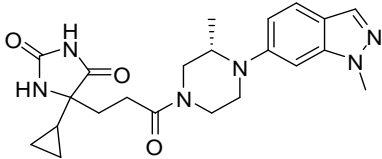
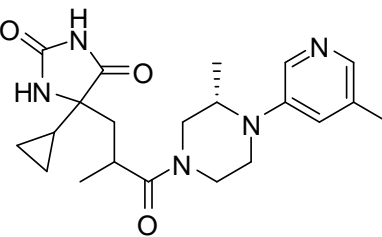
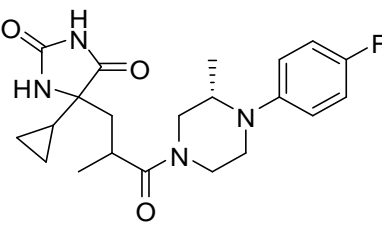
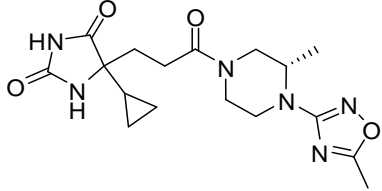
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
304		372	373	H2	Int 162 + Int 248
305		428	428	H1	Int 162 + Int 253
306		419	419 - 421	H2	Int 162 + Int 225
307		474	474 - 476	H1	Int 166 + Int 206
308		439	440	H1	Int 166 + Int 202
309		457	458	H1	Int 166 + Int 207
310		490	490 - 492	H1	Int 166 + Int 197
311		456	456 - 458	H1	Int 166 + Int 200

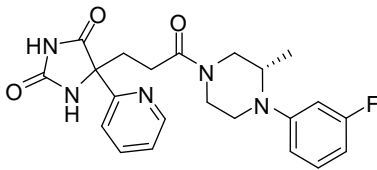
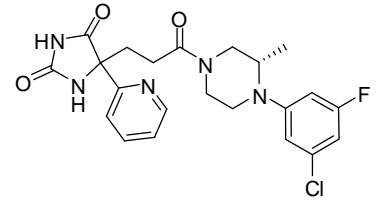
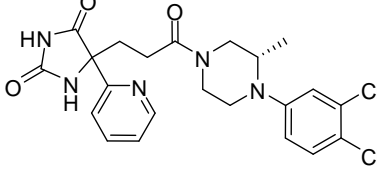
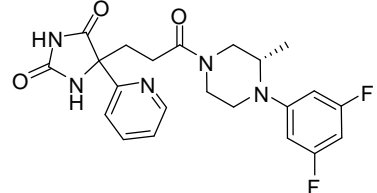
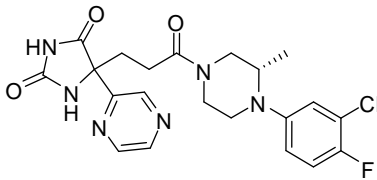
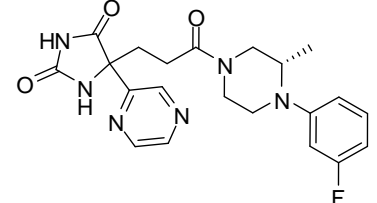
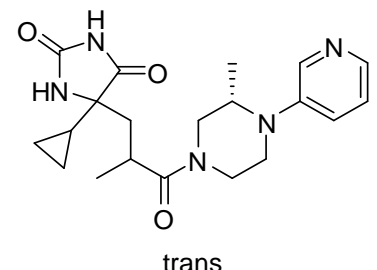
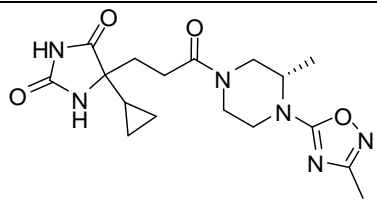
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
312		456	456 - 458	H1	Int 166 + Int 205
313	 trans	403	404	H2	Int 164 + Int 214
314	 trans	420	420 - 422	H2	Int 164 + Int 215
315		460	460 - 462	H2	Int 132 + Int 213
316		460	460 - 462	H2	Int 132 + Int 198
317		460	460 - 462	H2	Int 132 + Int 206
318		476	476 - 478	H2	Int 132 + Int 197

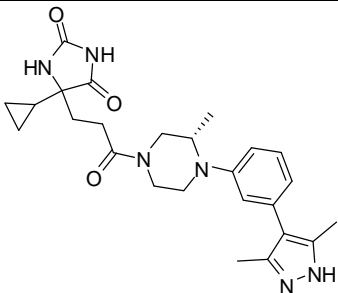
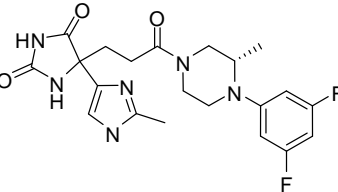
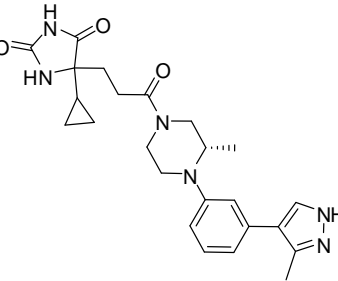
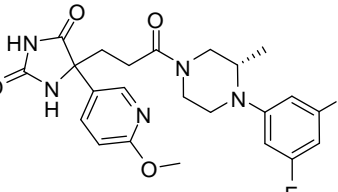
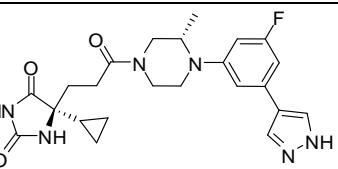
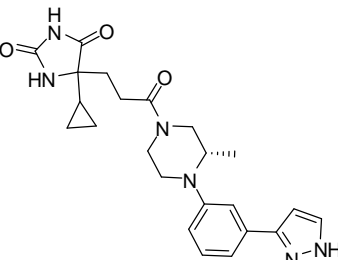
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
319		425	426	H2	Int 132 + Int 202
320		443	444	H2	Int 132 + Int 207
321		478	479	I6	Cpd 270 + Ácido 2- metoxipiridina-4- borônico
322		482	482 - 484	I6	Cpd 270 + Ácido 5- cloropiridina-3-borônico
323		462	462	I6	Cpd 270 + 2-metil-3- (4,4,5,5- tetrame- til[1,3,2]dioxaborolan-2- il)-piridina
324		462	462	I6	Cpd 270 + Ácido 2- metil-5-piridinilborônico

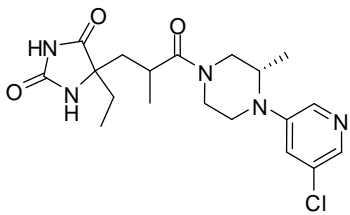
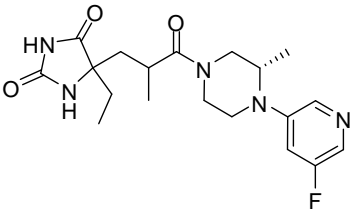
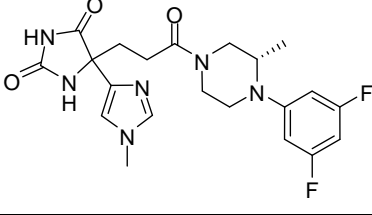
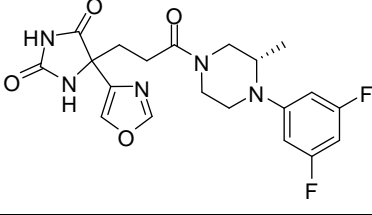
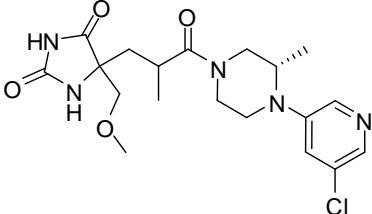
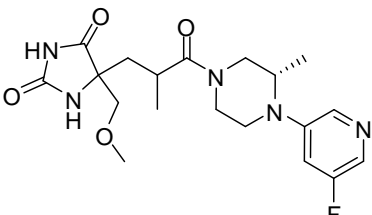
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
325		406	406 - 408	H2	Int 162 + Int 229
326		461	461 - 463	H2	Int 142 + Int 206
327		444	445	H2	Int 142 + Int 207
328		424	424	H1	Int 162 + Int 254
329		462	462	l6	Cpd 270 + 2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina
330		396	397	H2	Int 162 + Int 223
331		441	441 - 443	2.1 2	Cpd 406
332		444	445	H2	Int 182 + Int 207

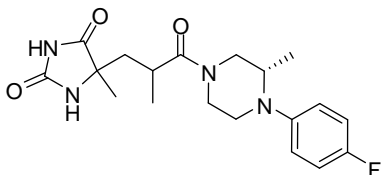
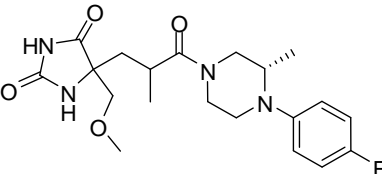
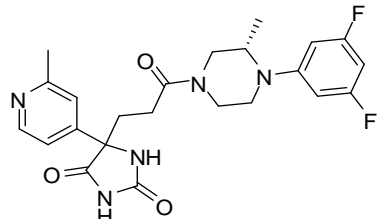
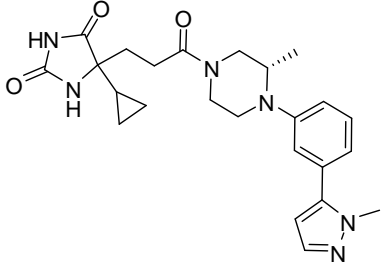
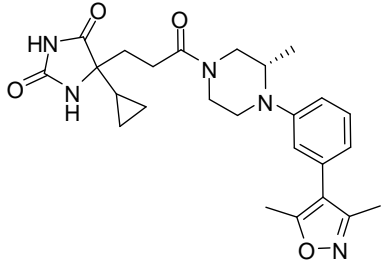
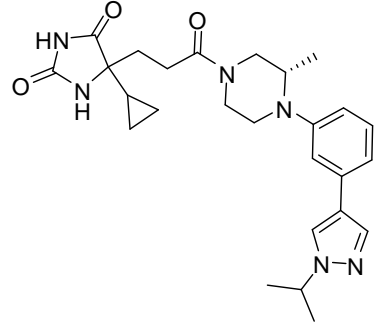
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
333		425	425	H2	Int 162 + Int 230
334		413	414	H1	Int 162 + Int 255
335		511	512	F	Int 072
336		473	474	F	Int 070
337		425	425	H2	Int 162 + Int 231
338		455	455	H2	Int 162 + Int 232

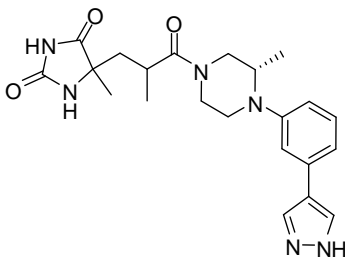
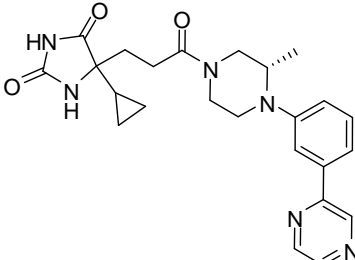
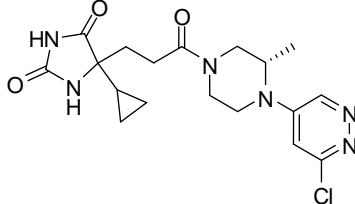
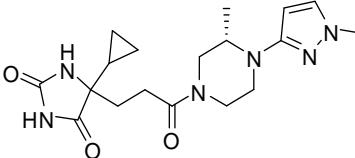
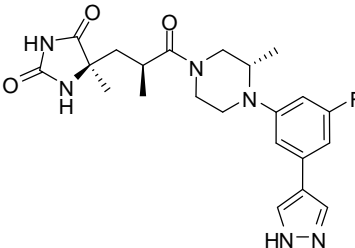
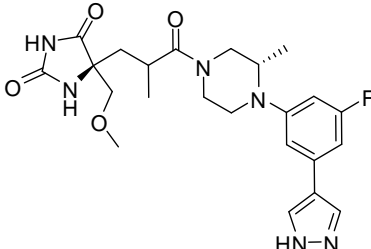
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
339	 <p>trans</p>	451	451	H2	Int 164 + Int 233
340		455	455	H2	Int 162 + Int 234
341		425	425	H2	Int 162 + Int 239
342	 <p>trans</p>	399	400	H2	Int 164 + Int 222
343	 <p>trans</p>	402	403	H2	Int 164 + Int 209
344		376	377	H2	Int 162 + Int 237

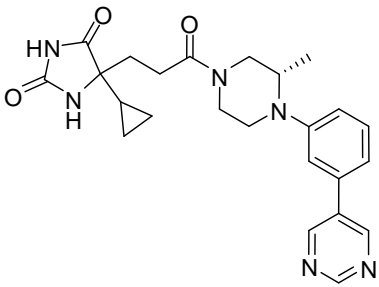
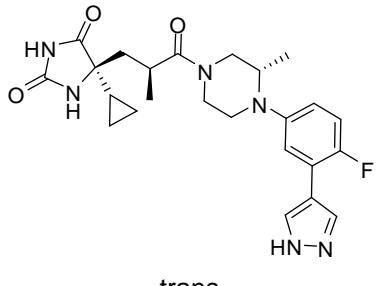
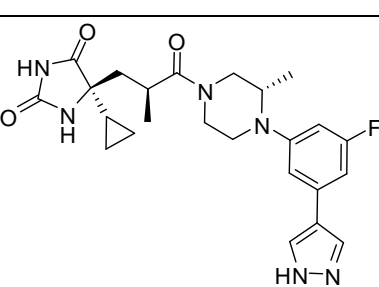
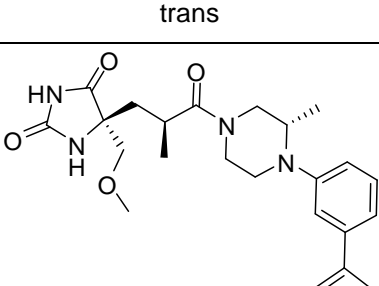
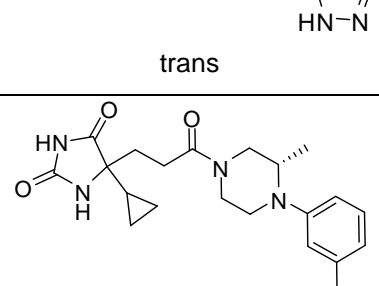
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
345		425	426	F	Int 103
346		460	460 - 462	F	Int 104
347		476	476 - 478	F	Int 105
348		443	444	F	Int 106
349		461	461 - 463	H2	Int 142 + Int 198
350		426	427	H2	Int 142 + Int 202
351	 trans	385	386	H2	Int 164 + Int 221
352		376	377	H2	Int 162 + Int 238

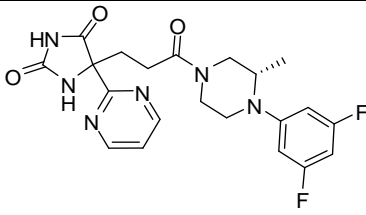
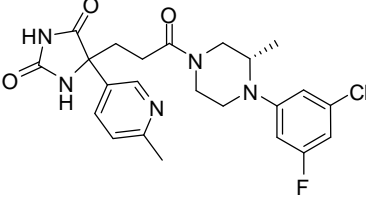
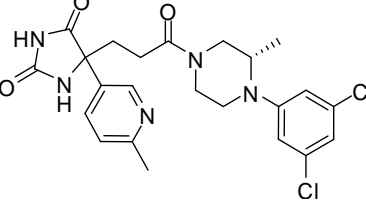
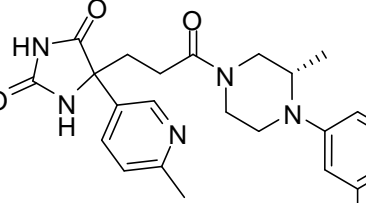
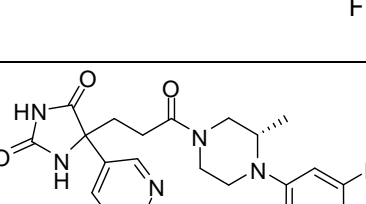
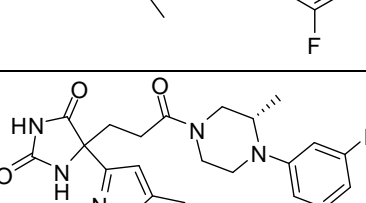
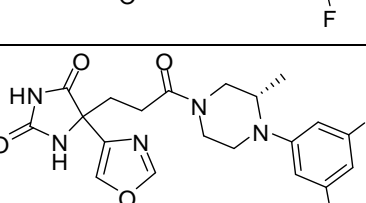
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
353		465	466	I6	Cpd 270 + Ácido 3,5-dimetilpirazol-4-borônico, éster de pinacol
354		446	447	F	Int 012
355		451	452	I6	Cpd 270 + éster de pinacol do ácido 3-metil-1H-pirazol-4-borônico
356		473	474	F	Int 024
357		455	455	H2	Int 163 + Int 232
358		437	438	I6	Cpd 270 + ácido 1H-pirazol-3-borônico

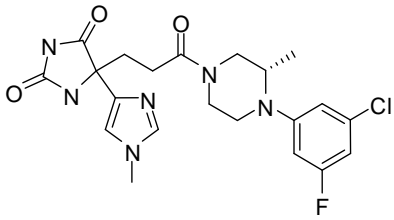
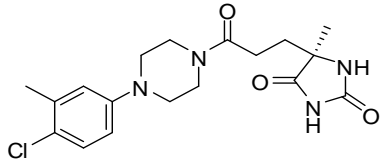
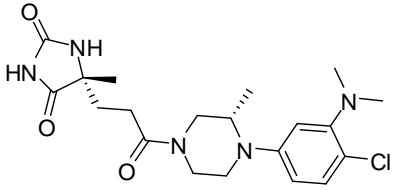
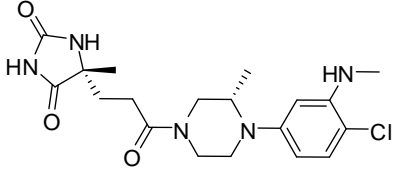
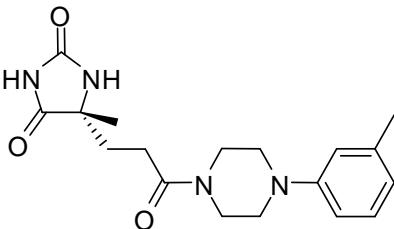
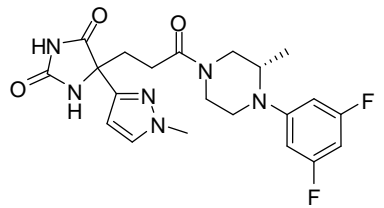
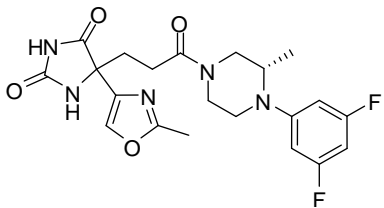
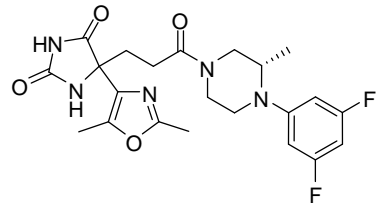
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
359	 <p>trans</p>	408	408	H2	Int 169 + Int 215
360	 <p>trans</p>	391	392	H2	Int 169 + Int 214
361		446	447	F	Int 108
362		433	434	F	Int 107
363	 <p>trans</p>	424	424	H2	Int 156 + Int 215
364	 <p>trans</p>	407	408	H2	Int 156 + Int 214

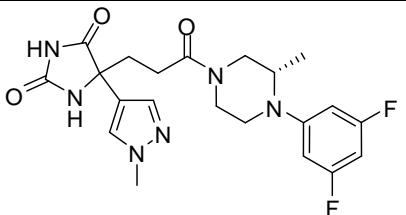
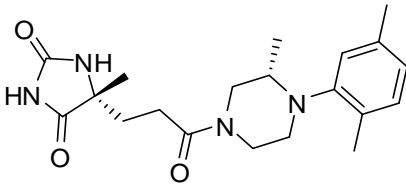
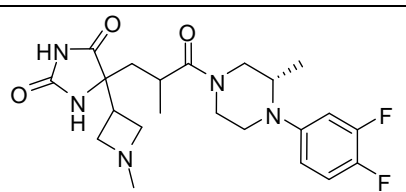
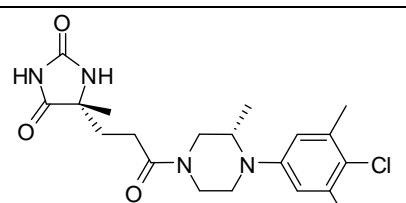
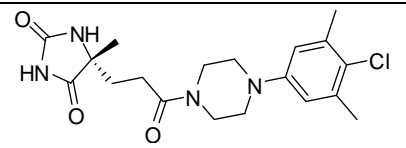
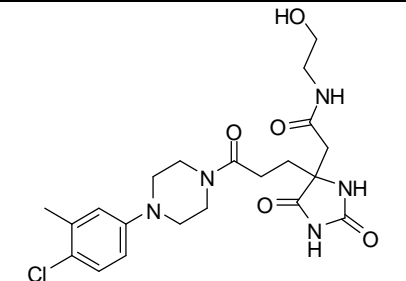
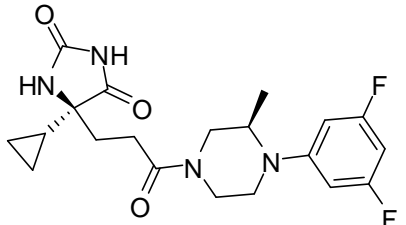
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
365	 <p>trans</p>	376	377	H2	Int 165 + Int 209
366	 <p>trans</p>	406	407	H2	Int 156 + Int 209
367		457	458	F	Int 073
368		451	451	I6	Cpd 270 + 1-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol
369		466	466	I6	Cpd 270 + 3,5-Dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-isoxazol
370		479	479	I6	Cpd 270 + 1-Isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

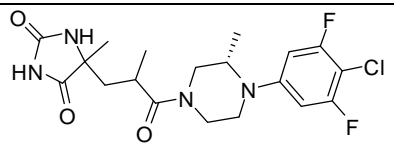
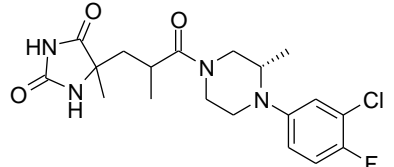
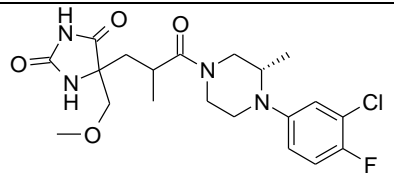
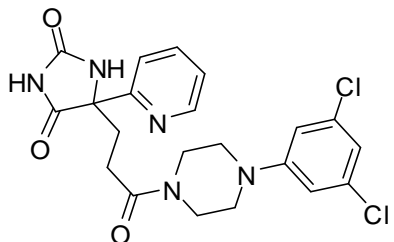
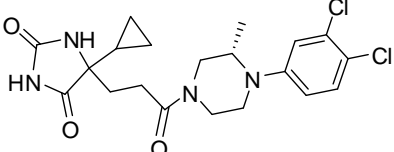
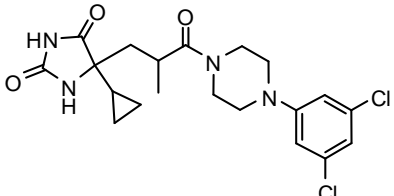
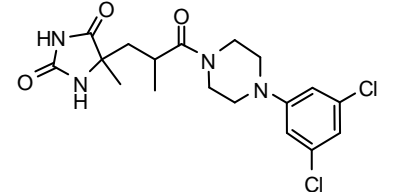
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
371	 <p>trans</p>	425	425	H2	Int 165 + Int 233
372		449	449	I5	Cpd 270 + 2-Iodo- pirazina
373		407	407 - 409	H2	Int 162 + Int 263
374		374	375	H1	Int 162 + Int 256
375	 <p>trans</p>	442	443	H4	Int 165 + Int 232
376	 <p>trans</p>	473	473	H4	Int 156 + Int 232

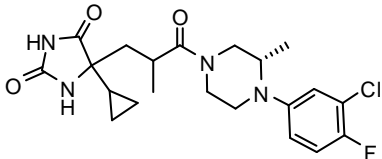
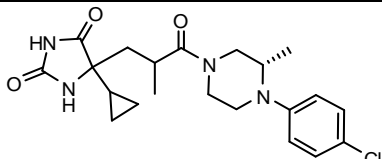
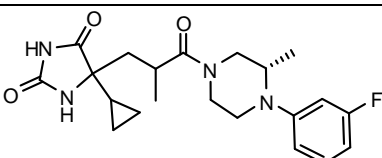
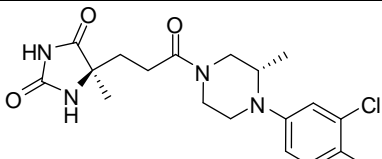
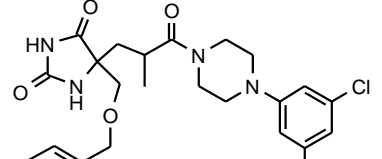
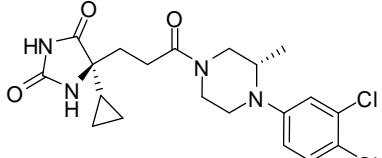
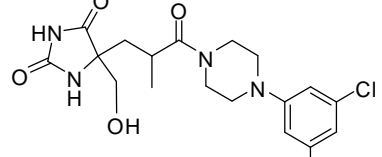
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
377		449	449	I5	Cpd 270 + 5-Bromo-piridina
378	 trans	469	469	H4	Int 164 + Int 234
379	 trans	469	469	H4	Int 164 + Int 232
380	 trans	455	455	H4	Int 156 + Int 233
381		483	483	I5	Cpd 270 + 3-Cloro-6-iodo-piridazina

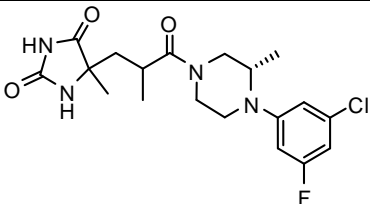
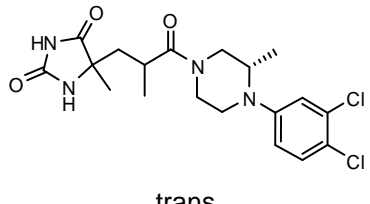
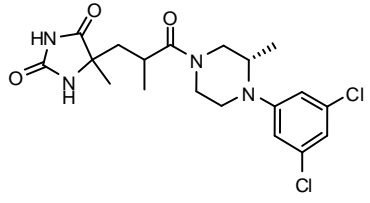
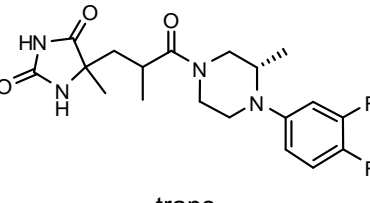
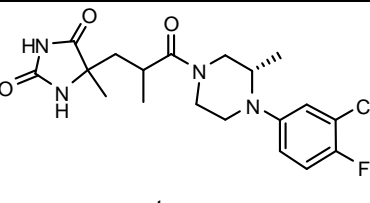
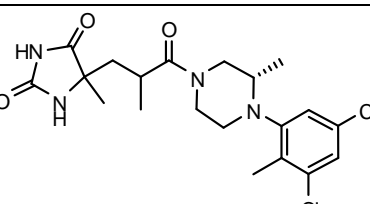
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
382		444	445	H2	Int 139 + Int 207
383		474	474	H2	Int 174 + Int 206
384		490	490 - 492	H2	Int 174 + Int 197
385		439	440	H2	Int 174 + Int 202
386		457	458	H2	Int 174 + Int 207
387		447	448	F	Int 079
388		450	450 - 452	F	Int 085

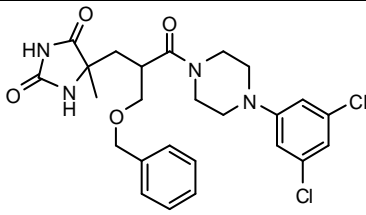
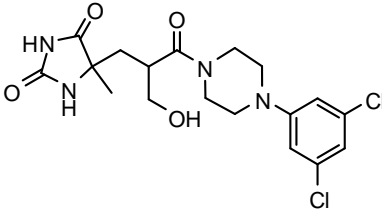
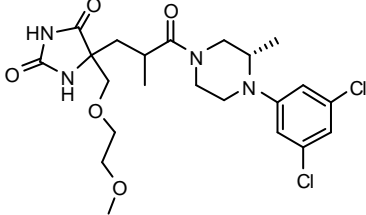
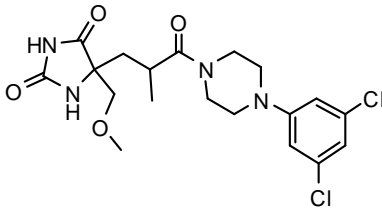
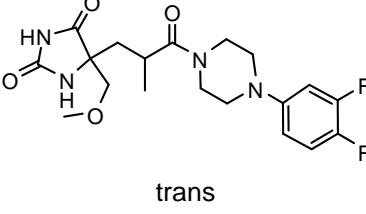
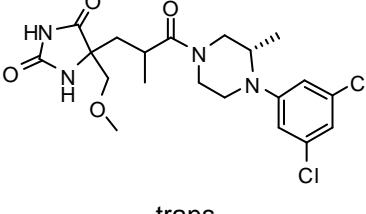
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
389		463	463 - 465	H1	Int 179 + Int 206
390		379	379 - 381	H2	Int 172 + Int 284
391		422	422 - 424	H2	Int 172 + Int 192
392		408	408 - 410	H2	Int 172 + Int 193
393		344	345	H2	Int 172 + Int 194
394		446	447	F	Int 022
395		447	448	F	Int 023
396		461	462	F	Int 115

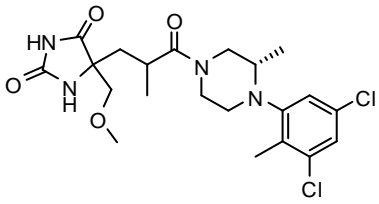
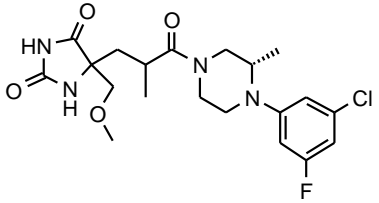
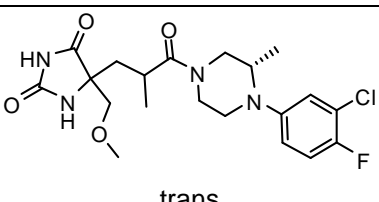
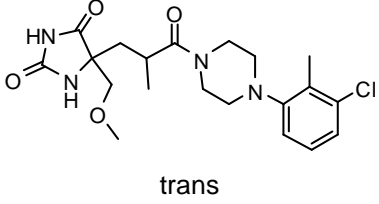
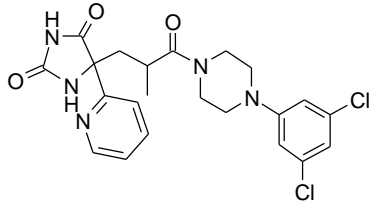
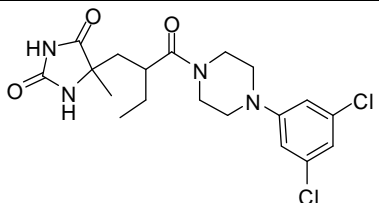
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
397		446	447	F	Int 114
398		372	373	H2	Int 172 + Int 195
399	 trans	450	450	2.7	Cpd 247
400		407	407 - 409	H2	Int 172 + Int 280
401		393	393 - 395	H2	Int 172 + Int 278
402		466	466 - 468	2.8	Int 116
403		406	407	H1	Int 163 + Int 276

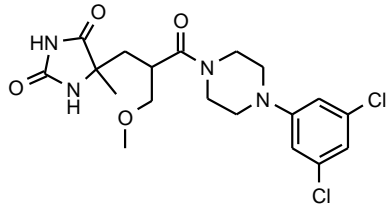
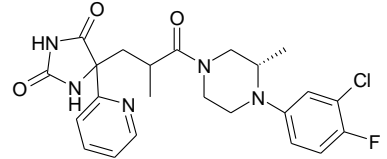
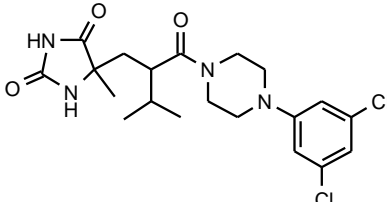
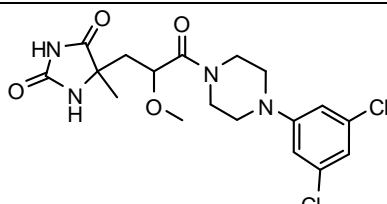
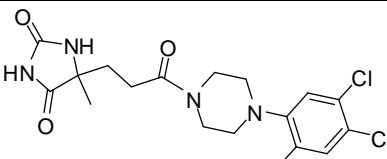
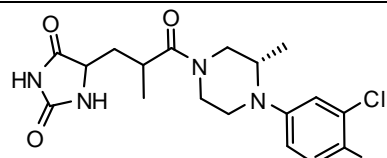
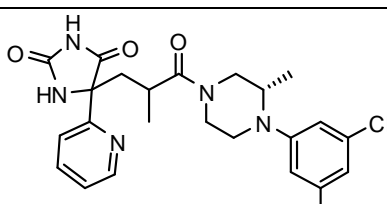
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
404	 <p>trans</p>	429	429	H2	Int 165 + Int 277
405	 <p>trans</p>	410	411	H2	Int 165 + Int 229
406	 <p>trans</p>	441	441 - 443	H2	Int 156 + Int 229
407		462	462- 464	F	Int 291
408		439	439- 441	H1	Int 162 + Int 201
409	 <p>trans</p>	439	439.38 - 441.37	F	Int 046
410	 <p>trans</p>	413	413.36 - 415.36	F	Int 292

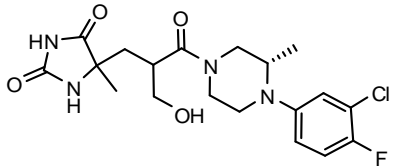
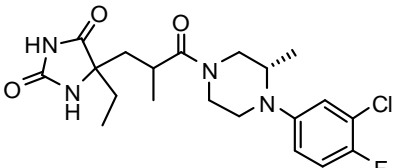
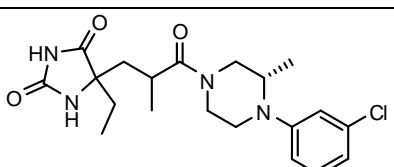
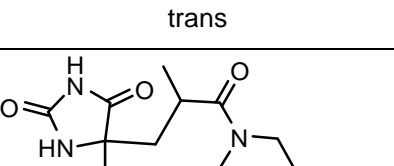
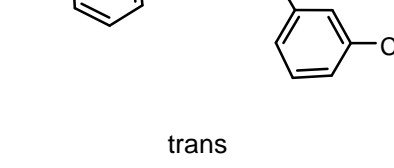
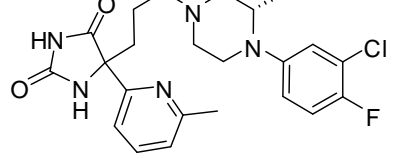
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
411	 trans	437	437-439	F	Int 050
412	 trans	419	419.45 - 421.42	F	Int 051
413	 trans	437	437-439	F	Int052
414		413	413-415	H1	Int 172 + Int 201
415	 trans	519	519-521	F	Int 293
416		439	439-441	H2	Int 163 + Int 201
417	 trans	429	429-431	l4	Cpd 415

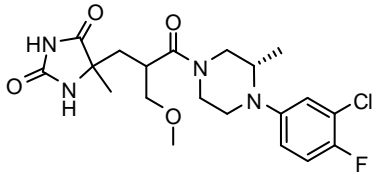
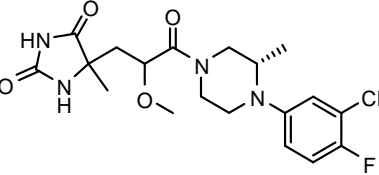
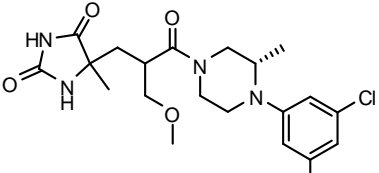
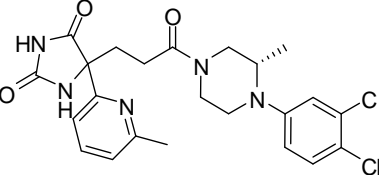
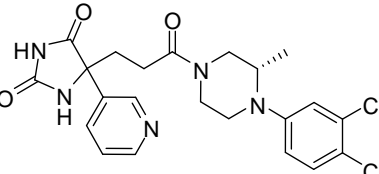
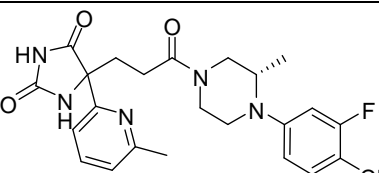
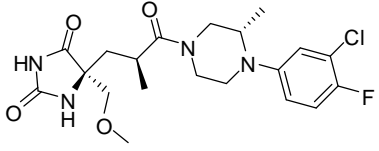
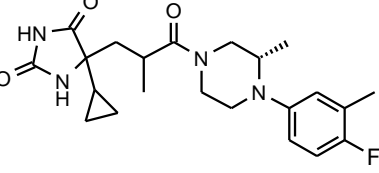
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
418	 <p>trans</p>	411	411-413	H2	Int 165 + Int 206
419	 <p>trans</p>	427	427-429	H2	Int 165 + Int 201
420	 <p>trans</p>	427	427-429	H2	Int 165 + Int 197
421	 <p>trans</p>	394	395	H2	Int 165 + Int 199
422	 <p>trans</p>	411	411-413	H2	Int 165 + Int 198
423	 <p>trans</p>	441	441-443	H2	Int 165 + Int 211

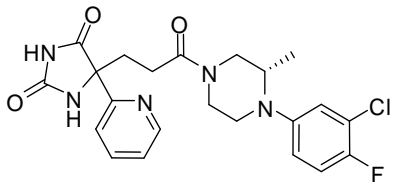
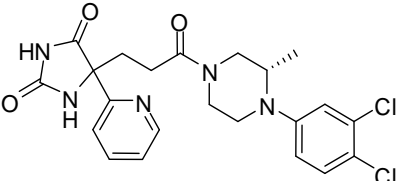
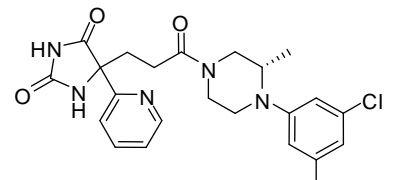
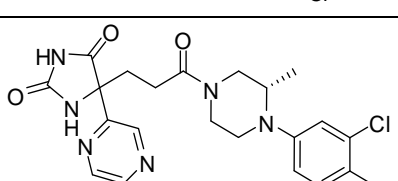
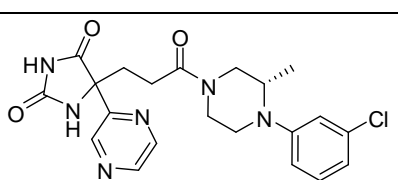
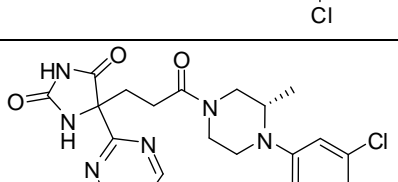
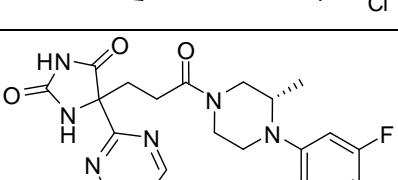
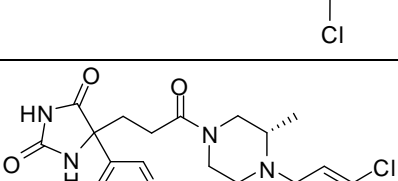
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
424	 <p>trans</p>	519	519-521	F	Int 294
425	 <p>trans</p>	429	429-431	l4	Cpd 424
426	 <p>trans</p>	501	501-503	F	Int 063
427	 <p>trans</p>	443	443-445	H2	Int 156 + 1-(3,5-diclorofenil)piperazina
428	 <p>trans</p>	410	411	H2	Int 156 + 1-(3,4-difluorofenil)piperazina
429	 <p>trans</p>	457	457-459	H2	Int 156 + Int 197

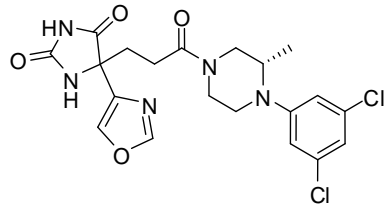
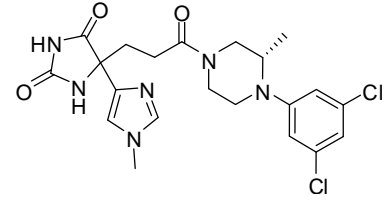
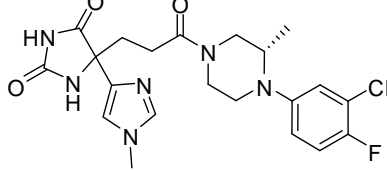
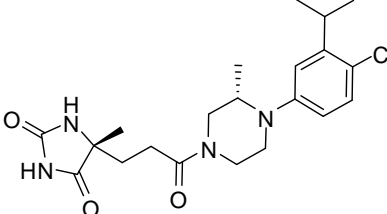
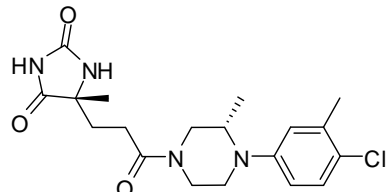
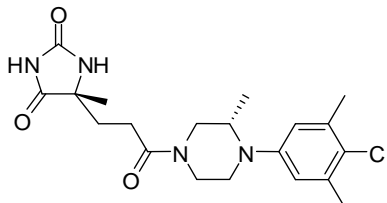
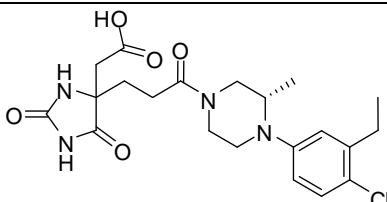
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
430	 <p>trans</p>	471	471	H2	Int 156 + Int 211
431	 <p>trans</p>	441	441-443	H2	Int 156 + Int 206
432	 <p>trans</p>	441	441-443	H2	Int 156 + Int 198
433	 <p>trans</p>	423	423-425	H2	Int 156 + Int 196
434	 <p>trans</p>	476	476-478	H2	Int 159 + 1-(3,5-diclorofenil)piperazina
435	 <p>trans</p>	427	427-429	F	Int 061

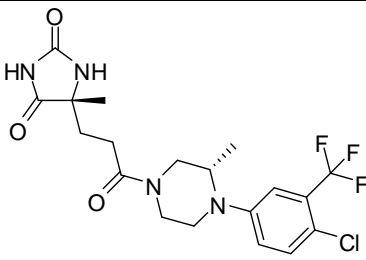
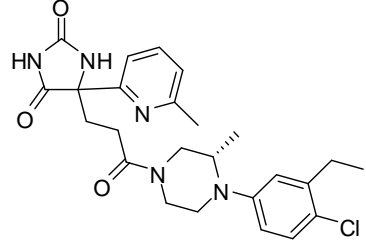
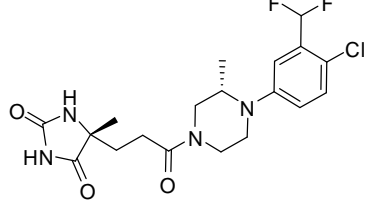
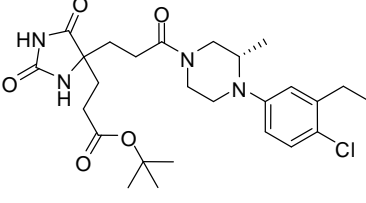
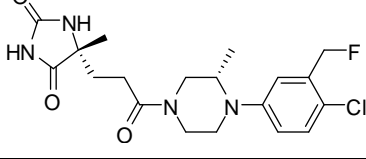
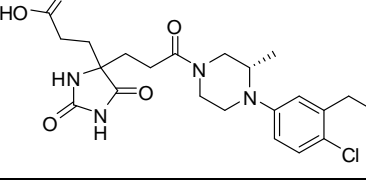
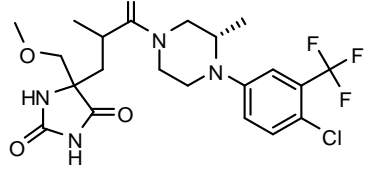
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
436	 trans	443	443-445	F	Int 295
437	 trans	474	474	H2	Int 159 + Int 198
438	 trans	441	441-443	F	Int 296
439	 trans	429	429-431	F	Int 298
440	 trans	413	412-414-416	H2	Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionico + Int 279
441	 trans	397	397-399	H2	Int 151 + Int 198
442	 trans	490	490-492	H2	Int 159 + Int 197

Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
443	 <p>trans</p>	427	427-429	l4	Int 299
444	 <p>trans</p>	425	425-427	H2	Int 169 + Int 198
445	 <p>trans</p>	425	425-427	H2	Int 169 + Int 206
446	 <p>trans</p>	456	456-458	H2	Int 159 + Int 200
447	 <p>trans</p>	474	474-476	F	Int 300
448	 <p>trans</p>	445	445-447	H2	Int 156 + Int 203

Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
449	 trans	441	441-443	F	Int 302
450	 trans	427	427-429	F	Int 304
451	 trans	441	441-443	F	Int 306
452	 trans	490	490-492	H1	Int 166 + Int 201
453	 trans	476	476-478	H2	Int 132 + Int 201
454	 trans	474	474-476	H1	Int 166 + Int 213
455	 trans	441	441-443	2.4 0	Cpd 432
456	 trans	417	417	H2	Int 164 + Int 210

Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
457		460	460-462	F	Int 307
458		476	476-478	F	Int 105
459		476	476-478	F	Int 308
460		477	477-479	H2	Int 142 + Int 201
461		477	477	H2	Int 142 + Int 197
462		477	477-479	H2	Int 139 + Int 201
463		461	461-463	H2	Int 139 + Int 206
464		490	490-492	H2	Int 174 + Int 201

Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
465		466	466-468	F	Int 309
466		479	479-481	H1	Int 179 + Int 197
467		463	463-465	H1	Int 179 + Int 198
468		421	421-423	H2	Int 172 + Int 310
469		393	393-395	H2	Int 172 + Int 311
470		407	407-409	H2	Int 172 + Int 280
471		451	451-453	2.3 8	Int 315

Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
472		447	447-449	H2	Int 172 + Int 314
473		484	484-486	H2	Int 166 + Int 312
474		429	429-431	H2	Int 172 + Int 316
475		521	521-523	F	Int 317
476		411	411	H2	Int 172 + Int 319
477		465	465-467	2.3 9	Cpd 475
478	 trans	491	491	H2	Int 156 + Int 314

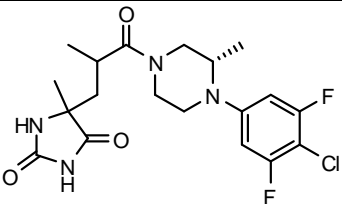
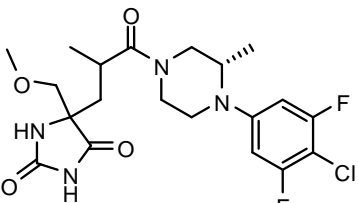
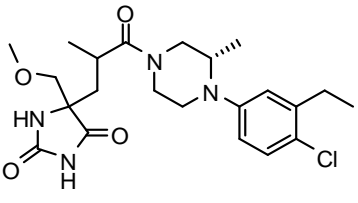
Cpd	Estrutura	MW	Ms'd	Mtd	SM
479	 trans	429	429	H2	Int 165 + Int 320
480	 trans	459	459	H2	Int 156 + Int 320
481	 trans	451	451	H2	Int 156 + Int 312

Tabela IV. RMN de compostos ilustrativos da invenção

Cpd	RMN
003	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,61 (1H, s), 7,91 (1H, m), 7,22 (1H, t), 6,97-6,94 (1H, m), 6,90 (1H, dd), 6,80 (1H, dd), 3,60-3,49 (4H, m), 3,24-3,10 (4H, m), 2,42-2,31 (1H, m), 2,27-2,16 (1H, m), 1,82 (2H, t), 1,27 (3H, s)
006	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,81 (1H, s), 8,69 (1H, s), 7,53-7,48 (2H, m), 7,44-7,38 (2H, m), 7,36-7,31 (1H, m), 7,22 (1H, t), 6,96-6,93 (1H, m), 6,89 (1H, dd), 6,80 (1H, dd), 3,58-3,40 (4H, m), 3,21-3,08 (4H, m), 2,40-2,11 (4H, m)
034	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,60 (1H, s), 7,70 (1H, m), 7,22 (1H, t), 6,98-6,94 (1H, m), 6,90 (1H, dd), 6,80 (1H, dd), 3,60-3,49 (4H, m), 3,25-3,10 (4H, m), 2,47-2,36 (1H, m), 2,33-2,21 (1H, m), 2,00-1,89 (2H, m), 1,14-1,05 (1H, m), 0,50-0,41 (1H, m), 0,41-0,27 (2H, m), 0,15-0,06 (1H, m)
049	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,61 (1H, s), 7,91 (1H, m), 7,35 (1H, t), 6,97 (1H, dd), 6,79 (1H, dd), 3,59-3,47 (4H, m), 3,27-3,10 (4H, m), 2,42-2,31 (1H, m), 2,27-2,15 (1H, m), 1,81 (2H, t), 1,27 (3H, s)

Cpd	RMN
052	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,40 (1H, s), 7,04 (1H, t), 6,92 (1H, dd), 6,79-6,74 (1H, m), 6,15 (1H, s), 3,82-3,68 (2H, m), 3,64-3,54 (2H, m), 3,12-3,03 (4H, m), 2,41-2,35 (2H, m), 2,25-2,08 (2H, m), 1,48 (3H, s)
054	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,63 (1H, s), 7,85 (1H, s), 6,94 (2H, d), 6,87 (1H, t), 3,58-3,46 (4H, m), 3,30-3,16 (4H, m), 2,36-2,25 (1H, m), 2,20-2,09 (1H, m), 1,96-1,75 (3H, m), 0,89 (3H, d), 0,81 (3H, d)
059	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,56 (1H, s), 7,22 (1H, d), 6,62 (1H, d), 6,30 (1H, s), 3,83-3,75 (1H, m), 3,75-3,67 (1H, m), 3,63-3,50 (4H, m), 3,48-3,42 (2H, m), 2,39 (2H, t), 2,25-2,08 (2H, m), 1,48 (3H, s)
067	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,61 (1H, s), 7,91 (1H, m), 7,41 (1H, d), 7,14 (1H, d), 6,94 (1H, dd), 3,62-3,46 (4H, m), 3,26-3,10 (4H, m), 2,43-2,30 (1H, m), 2,26-2,15 (1H, m), 1,81 (2H, t), 1,27 (3H, s)
088	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,0 (1H, s), 8,80 (1H, s), 8,71 (1H, d), 8,57 (1H, dd), 7,94-7,89 (1H, m), 7,56 (1H, dd), 7,04 (1H, d), 6,82-6,76 (2H, m), 3,60-3,43 (4H, m), 2,84-2,68 (4H, m), 2,42-2,16 (4H, m), 2,23 (3H, s), 2,20 (3H, s)
113	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,60 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,26 (1H, q), 7,02 (1H, ddd), 6,79-6,69 (1H, m), 3,62-3,47 (4H, m), 3,19-3,01 (4H, m), 2,48-2,34 (1H, m), 2,34-2,19 (1H, m), 2,00-1,87 (2H, m), 1,15-1,03 (1H, m), 0,51-0,25 (3H, m), 0,15-0,03 (1H, m)
181	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,59 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,39-7,12 (5H, m), 6,94 (2H, s), 6,88 (1H, s), 3,74-3,62 (2H, m), 3,59-3,42 (4H, m), 3,29-3,12 (4H, m), 2,75-2,67 (2H, m), 2,40-2,27 (1H, m), 2,25-2,20 (2H, m), 1,88-1,69 (2H, m)
188	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,66 (1H, s), 7,92 (1H, s), 6,95 (2H, d), 6,88 (1H, t), 3,59-3,45 (4H, m), 3,30-3,15 (4H, m), 2,77 (1H, d), 2,48 (1H, d), 2,44-2,32 (1H, m), 2,28-2,16 (1H, m), 1,88-1,72 (2H, m), 1,36 (9H, s)
212	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,61 (1H, s), 7,60 (0,4H, s), 7,56 (0,6H, s), 7,25 (1H, q), 7,02-6,91 (1H, m), 6,74-6,65 (1H, m), 4,24-4,16 (0,6H, m), 4,04-3,97 (0,4H, m), 3,97-3,82 (1,4H, m), 3,75-3,67 (0,6H, m), 3,47-3,38 (0,6H, m), 3,37-3,21 (1,4H, m), 3,16-3,08 (0,4H, m), 3,00-2,73 (2,6H, m), 2,42-2,25 (1H, m), 1,70 (1H, dd), 1,10-0,94 (4H, m), 0,90 (3H, dd), 0,47-0,21 (3H, m), 0,12-(-0,03) (1H, m) Taxa de rotâmeros : 6:4

Cpd	RMN
218	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,71 (1H, s), 6,83 (1H, t), 6,74 (2H, d), 6,20 (1H, br,s), 3,90-3,77 (1H, m), 3,70-3,49 (3H, m), 3,26-3,08 (5H, m), 3,07-2,94 (1H, m), 2,91 (3H, s), 2,73-2,49 (2H, m), 2,35-2,13 (2H, m), 1,85 (1H, d), 1,13 (3H, d)
223	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,66 (1H, s), 7,91 (1H, t), 7,67 (1H, m), 6,95 (2H, s), 6,88 (1H, s), 3,60-3,42 (4H, m), 3,42-3,10 (6H, m), 2,44-2,28 (1H, m), 2,26-2,12 (1H, m), 1,88-1,74 (5H, m)
241	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,9-7,4 (1H, br, s), 7,26 (1H, q), 7,00 (1H, ddd), 6,77-6,70 (1H, m), 3,72-3,41 (4H, m), 3,20-3,00 (4H, m), 2,72-2,61 (1H, m), 2,55-2,45 (1H, m), 2,43-2,34 (1H, m), 2,23 (1H, dd), 1,70-1,50 (3H, m), 0,96 (3H, d)
255	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ (ppm) 0,06-0,14 (m, 1H), 0,28-0,40 (m, 2H), 0,42-0,49 (m, 1H), 0,91 (d, 1,5H), 0,97 (d, 1,5H), 1,04-1,14 (m, 1H), 1,88-2,03 (m, 2H), 2,20-2,33 (m, 1H), 2,37-2,52 (m, 1H), 2,81-3,05 (m, 2H), 3,21-3,29 (m, 0,5H), 3,40-3,49 (m, 1,5H), 3,65 (d, 0,5H), 3,80 (d, 0,5H), 4,10 (br, s., 1H), 4,17 (d, 0,5H), 4,29 (d, 0,5H), 6,44 (t, 1H), 6,50-6,60 (m, 2H), 7,70 (s, 0,5H), 7,74 (s, 0,5H), 10,61 (br, s., 1H)
281	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,62 (1H, br, s), 8,62 (2H,s), 7,78-7,64 (3H, m), 7,36 (1H, t), 7,24 (1H, s), 7,17 (1H, d), 7,05-6,98 (1H, m), 4,32-4,23 (0,5H, m), 4,20-4,10 (1,5H, m), 3,87-3,78 (0,5H, m), 3,68-3,60 (0,5H, m), 3,54-3,41 (1,5H, m), 3,37-3,30 (0,5H, m), 3,14-2,90 (2H, m), 2,48-2,18 (2H, m), 2,02-1,92 (2H, m), 1,16-1,06 (1H, m), 0,96 (1,5H, d), 0,89 (1,5H, d), 0,50-0,41 (1H, m), 0,41-0,27 (2H, m), 0,15-0,05 (1H, m)
293	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,62 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,11 (1H, dd), 6,89 (1H, dd), 3,63-3,53 (4H, m), 2,88-2,76 (4H, m), 2,42-2,34 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,26-2,16 (1H, m), 1,82 (2H, t), 1,27 (3H, s)
302	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,62 (1H, s), 8,56-8,54 (1H, m), 7,78-7,71 (1H, m), 7,39 (1H, dd), 7,20 (1H, d), 4,66-4,52 (1H, m), 4,37-4,28 (0,5H, m), 4,23 (0,5H, d), 4,18-4,05 (1H, m), 3,90-3,83 (0,5H, m), 3,75-3,67 (0,5H, m), 3,45 (0,5H, dd), 3,32-3,13 (1H, m), 3,12-2,95 (1H, m), 2,91-2,80 (0,5H, m), 2,49-2,21 (2H, m), 2,05-1,88 (2H, m), 1,15-1,05 (1H, m), 1,08 (1,5H, d), 1,00 (1,5H, d), 0,50-0,40 (1H, m), 0,40-0,26 (2H, m), 0,14-0,05 (1H, m)

Cpd	RMN
372	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,62 (1H, s), 9,25 (1H, d), 8,71-8,69 (1H, m), 8,60 (1H, d), 7,76-7,70 (1H, t), 7,65-7,61 (1H, m), 7,53 (1H, d), 7,39 (1H, t), 7,09-7,03 (1H, m), 4,33-4,26 (0,5H, m), 4,20-4,11 (1,5H, m), 3,88-3,80 (0,5H, m), 3,70-3,60 (0,5H, m), 3,55-3,36 (2H, m), 3,14-2,90 (2H, m), 2,48-2,20 (2H, m), 2,05-1,91 (2H, m), 1,17-1,03 (1H, m), 0,97 (1,5H, d), 0,90 (1,5H, d), 0,51-0,41 (1H, m), 0,41-0,27 (2H, m), 0,16-0,05 (1H, m)

EXEMPLOS BIOLÓGICOS

Exemplo 3. Ensaios *in vitro*

3.1 *hADAMTS-1*

[00389] A base para o ensaio é a clivagem do substrato 5(6)-Fluoresceína-NH-AELQGRPISIAK-5(6)-TAMRA (SEQ ID NO. 1) por ADAMTS1 humano.

[00390] Para a dose resposta (10 pontos), 4 µL de uma série de diluição de composto 2 (concentração mais alta 2 mM, diluição 1/5 em DMSO diluída mais 1 em 10 em água correspondendo a uma concentração mais alta final e 20 µM) são transferidos para placa Fluotrac 200 de 348 cavidades (Greiner, No. cat. 781076) e incubados em temperatura ambiente por 30 min com 26 µL de solução tampão (MOPS 50 mM pH 7; NaCl 50 mM; CaCl₂ 5 mM; CHAPS 0,05%, ZnCl₂ 5 µM) contendo *hADAMTS1* (0,38 ng/µL, R&D SYSTEMS INC., No. Cat. 2197-AD)) (será compreendido pelo versado na técnica que a leitura de potência é independente da concentração de enzima).

[00391] A reação é iniciada adicionando à placa de ensaio 5(6)-Fluoresceína-NH-AELQGRPISIAK-5(6)-TAMRA (SEQ ID NO. 1) (10 µl, 7 µM, Anaspec) no mesmo tampão.

[00392] Finalmente, a fluorescência é lida no Envision (Perkin Elmer) após uma incubação de 120 min a 37° C (Excitação 485 nm, Emissão 535).

3.2. *hADAMTS-4*

3.2.1. Protocolo 1

[00393] A base para o ensaio é a clivagem do substrato TBIS-1 (5-FAM-TEGEARGSVILLK (5TAMRA)K-NH₂) (SEQ ID NO. 2) por ADAMTS4 humano.

[00394] Para a dose resposta (10 pontos), 4 µL de uma série de diluição de composto 2 (concentração mais alta 2 mM, diluição 1/5 em DMSO diluída mais 1 em 10 em água correspondendo a uma concentração mais alta final e 20 µM) são transferidos para placa Fluotrac 200 de 348 cavidades (Greiner, No. cat. 781076) e incubados em temperatura ambiente por 30 min com 26 µL de solução tampão (Hepes 50 mM pH 7,5, NaCl 100 mM, CaCl₂ 5 mM; CHAPS 0,1%, glicerol 5%) contendo hADAMTS4 (0,325 ng/µL) (será compreendido pelo versado na técnica que a leitura de potência é independente da concentração de enzima).

[00395] A reação é iniciada adicionando à placa de ensaio TBIS-1 (10 µL, 4,5 µM, Anaspec) no mesmo tampão.

[00396] Finalmente, a fluorescência é lida no Envision (Perkin Elmer) após uma incubação de 60 min em temperatura ambiente (Excitação 485 nm, emissão 535).

3.2.2. Protocolo 2

[00397] A base para o ensaio é a clivagem do substrato TBIS-1 (5-FAM-TEGEARGSVILLK (5TAMRA)K-NH₂) (SEQ ID NO. 2) por ADAMTS4 humano.

[00398] Para a dose resposta (10 pontos), 4 µL de uma série de diluição de composto 2 (concentração mais alta 2 mM, diluição 1/5 em DMSO diluída mais 1 em 10 em água correspondendo a uma concentração mais alta final e 20 µM) são transferidos para placa Fluotrac 200 de 348 cavidades (Greiner, No. cat. 781076) e incubados em temperatura ambiente por 30 min com 26 µL de solução tampão (Hepes 50 mM pH 7,5, NaCl 100 mM, CaCl₂ 5 mM; CHAPS 0,1%) contendo hADAMTS4 (0,38 ng/µL) (será compreendido pelo versado na técnica

que a leitura de potência é independente da concentração de enzima).

[00399] A reação é iniciada adicionando à placa de ensaio TBIS-1 (10 µL, 4,5 µM, Anaspec) no mesmo tampão.

[00400] Finalmente, a fluorescência é lida no Envision (Perkin Elmer) após uma incubação de 180 min em temperatura ambiente (Excitação 485 nm, emissão 535).

3.3. ADAMTS-5 de rato

[00401] A base para o ensaio é a clivagem do substrato TBIS-1 (5-FAM-TEGEARGSVILLK (5TAMRA)K-NH₂) (SEQ ID NO. 2) por rnADAMTS-5 (1-564-6H).

[00402] Para a dose resposta (10 pontos), 4 µL de uma série de diluição de composto 2 (concentração mais alta 2 mM, diluição 1/5 em DMSO diluída mais 1 em 10 em água correspondendo a uma concentração mais alta final e 20 µM) são transferidos para placa Fluotrac 200 de 348 cavidades (Greiner, No. cat. 781076) e incubados em temperatura ambiente por 30 min com 26 µL de solução tampão (Tris 50 mM pH 7,5, NaCl 100 mM, CaCl₂ 5 mM; CHAPS 0,1%) contendo rnADAMTS-5 (0,5 ng/µL) (será compreendido pelo versado na técnica que a leitura de potência é independente da concentração de enzima).

[00403] A reação é iniciada adicionando à placa de ensaio TBIS-1 (10 µL, 4,5 µM, Anaspec) no mesmo tampão.

[00404] Finalmente, a fluorescência é lida no Envision (Perkin Elmer) após uma incubação de 120 min a 37°C (Excitação 485 nm, emissão 535).

[00405] A IC₅₀ medida para compostos ilustrativos da invenção é relatada na Tabela V abaixo.

Tabela V. Potência de ADAMTS-5 de rato de compostos ilustrativos da invenção

Cpd	IC ₅₀ (nM)
1	730

Cpd	IC ₅₀ (nM)
2	361
3	323
4	66
5	101
6	107
7	272
8	157
9	331
10	41
11	1170
12	1160
13	966
14	784
15	>4000
16	329
17	>3940
18	930
19	>4000
20	1270
21	162
22	3900
23	158
24	132
27	124
33	178
34	41
35	103
36	29
40	234
46	42
47	236
49	141
51	508
53	179

Cpd	IC₅₀ (nM)
54	91
55	37
56	72
57	117
64	165
65	65
66	1370
68	200
69	185
70	205
71	198
72	282
73	489
74	106
75	141
76	102
77	169
78	96
79	53
80	429
81	827
82	2090
83	436
84	637
85	1110
86	1790
87	113
88	119
89	72
90	70
91	69
92	64
93	>4000
94	3020

Cpd	IC₅₀ (nM)
95	40
96	57
97	148
98	82
99	116
100	163
101	165
102	94
103	24
104	41
105	162
106	222
107	147
108	410
109	182
110	299
111	46
112	39
113	91
114	62
115	38
116	29
121	24
124	37
135	125
136	242
137	249
138	107
142	54
143	314
144	271
145	563
146	133
147	99

Cpd	IC₅₀ (nM)
148	97
151	83
152	62
153	114
154	507
156	128
157	284
158	389
159	127
160	36
161	37
162	45
163	45
167	10
168	129
169	27
170	244
172	11
173	21
174	17
175	22
176	7
177	40
178	344
179	34
180	241
181	127
182	87
183	266
184	280
186	136
187	396
188	54
189	254

Cpd	IC₅₀ (nM)
190	15
191	11
192	6
193	7
194	5
195	262
196	104
197	21
198	38
199	48
200	135
203	26
204	11
205	27
206	40
207	6
208	79
209	565
210	105
211	23
212	5
213	21
214	30
215	18
216	250
217	49
218	17
219	29
233	20
242	57
249	34
255	23
265	22
294	128

Cpd	IC₅₀ (nM)
295	71
314	34
388	74
405	18
406	20

3.4 hADAMTS-5

3.4.1. Protocolo 1

[00406] A base para o ensaio é a clivagem do substrato TBIS-1 (5-FAM-TEGEARGSVILLK (5TAMRA)K-NH₂) (SEQ ID NO. 2) por ADAMTS-5 humano.

[00407] Para a dose resposta (10 pontos), 4 µL de uma série de diluição de composto 2 (concentração mais alta 2 mM, diluição 1/5 em DMSO diluída mais 1 em 10 em água correspondendo a uma concentração mais alta final e 20 µM) são transferidos para placa Fluotrac 200 de 348 cavidades (Greiner, No. cat. 781076) e incubados em temperatura ambiente por 30 min com 26 µL de solução tampão (Hepes 50 mM pH 7,5, NaCl 100 mM, CaCl₂ 5 mM; CHAPS 0,1%, glicerol 5%) contendo hADAMTS-5 (0,5 ng/µL) (será compreendido pelo versado na técnica que a leitura de potência é independente da concentração de enzima).

[00408] A reação é iniciada adicionando à placa de ensaio TBIS-1 (10 µL, 4,5 µM, Anaspec) no mesmo tampão.

[00409] Finalmente, a fluorescência é lida no Envision (Perkin Elmer) após uma incubação de 60 min em temperatura ambiente (Excitação 485 nm, emissão 530).

3.4.2. Protocolo 2

[00410] A base para o ensaio é a clivagem do substrato TBIS-1 (5-FAM-TEGEARGSVILLK (5TAMRA)K-NH₂) (SEQ ID NO. 2) por ADAMTS-5 humano.

[00411] Para a dose resposta (10 pontos), 4 µL de uma série de di-

lução de composto 2 (concentração mais alta 2 mM, diluição 1/5 em DMSO diluída mais 1 em 10 em água correspondendo a uma concentração mais alta final e 20 μ M) são transferidos para placa Fluotrac 200 de 348 cavidades (Greiner, No. cat. 781076) e incubados em temperatura ambiente por 30 min com 26 μ L de solução tampão (Hepes 50 mM pH 7,5, NaCl 100 mM, CaCl_2 5 mM; CHAPS 0,1%) contendo hADAMTS-5 (1 ng/ μ L, purificado por afinidade, seguido por digestão de um dia para o outro de marcador 6His através de trombina e diálise) (será compreendido pelo versado na técnica que a leitura de potência é independente da concentração de enzima).

[00412] A reação é iniciada adicionando à placa de ensaio TBIS-1 (10 μ L, 4,5 μ M, Anaspec) no mesmo tampão.

[00413] Finalmente, a fluorescência é lida no Envision (Perkin Elmer) após uma incubação de 45 min a 37° C (Excitação 485 nm, emissão 530).

[00414] A IC_{50} medida para compostos ilustrativos da invenção é relatada na Tabela VI abaixo.

Tabela VI. Potência de hADAMTS-5 de compostos ilustrativos da invenção

Cpd	IC_{50} (nM)
1	694
2	274
3	233
4	114
5	78
6	79
7	272
8	142
9	316
10	56
11	988
12	1300

Cpd	IC₅₀ (nM)
13	836
14	897
15	>4000
16	301
17	2840
18	675
19	>4000
20	1280
21	166
22	>3790
23	157
24	93
25	138
26	706
27	90
28	209
29	>12000
30	>4000
31	1060
32	385
33	134
34	39
35	99
36	34
37	229
38	>4000
39	570
40	186
41	2660
42	>3980
43	1530
44	553
45	204
46	35

Cpd	IC₅₀ (nM)
47	186
48	391
49	127
50	>4000
51	282
52	281
53	118
54	61
55	36
56	38
57	93
58	>20000
59	>20000
60	1160
61	2940
62	293
63	1240
64	125
65	50
66	1310
67	152
68	169
69	178
70	253
71	200
72	264
73	382
74	89
75	73
76	91
77	107
78	79
79	53
80	257

Cpd	IC₅₀ (nM)
81	681
82	1740
83	423
84	815
85	1270
86	1700
87	137
88	119
89	94
90	85
91	95
92	63
93	>4080
94	2130
95	48
96	49
97	168
98	73
99	160
100	185
101	154
102	104
103	28
104	43
105	226
106	233
107	172
108	320
109	261
110	297
111	42
112	40
113	104
114	67

Cpd	IC₅₀ (nM)
115	36
116	30
117	211
118	563
119	1740
120	690
121	15
122	341
123	95
124	48
125	53
126	106
127	96
128	1170
129	150
130	126
131	1260
132	37
133	108
134	1870
135	167
136	187
137	240
138	101
139	231
140	149
141	119
142	39
143	259
144	227
145	505
146	89
147	62
148	63

Cpd	IC ₅₀ (nM)
149	79
150	95
151	68
152	48
153	84
154	430
156	130
157	275
158	351
159	104
160	29
407	33.5

3.4.3. Protocolo 3

[00415] A base para o ensaio é a clivagem do substrato TBIS-1 (5-FAM-TEGEARGSVILLK (5TAMRA)K-NH₂) (SEQ ID NO. 2) por ADAMTS-5 humano.

[00416] Para a dose resposta (10 pontos), 4 µL de uma série de diluição de composto 2 (concentração mais alta 2 mM, diluição 1/5 em DMSO diluída mais 1 em 10 em água correspondendo a uma concentração mais alta final e 20 µM) são transferidos para placa Fluotrac 200 de 348 cavidades (Greiner, No. cat. 781076) e incubados em temperatura ambiente por 30 min com 26 µL de solução tampão (Hepes 50 mM pH 7,5, NaCl 100 mM, CaCl₂ 5 mM; CHAPS 0,1%contendo hA-DAMTS-5 (0,63 ng/µL) (será compreendido pelo versado na técnica que a leitura de potência é independente da concentração de enzima).

[00417] A reação é iniciada adicionando à placa de ensaio TBIS-1 (10 µL, 4,5 µM, Anaspec) no mesmo tampão.

[00418] Finalmente, a fluorescência é lida no Envision (Perkin Elmer) após uma incubação de 90 min em temperatura ambiente (Excitação 485 nm, emissão 530).

[00419] A IC₅₀ medida para compostos ilustrativos da invenção é

relata-da na Tabela VII abaixo.

Tabela VII. Potência de hADAMTS-5 de compostos ilustrativos da invenção

Cpd	IC ₅₀ (nM)
1	1440
3	486
6	86
12	1554
19	>4000
29	>4000
30	>4000
34	73
40	243
50	>4000
51	920
53	148
55	69
75	61
98	127
99	534
102	184
112	58
115	106
116	51
118	711
120	1120
121	15
122	590
124	35
127	85
135	233
136	286
140	240
142	25

Cpd	IC₅₀ (nM)
143	443
144	154
145	838
146	70
147	47
148	76
151	32
152	63
153	63
154	742
155	1250
156	188
157	241
158	364
159	126
160	32
161	54
162	39
163	40
164	236
165	207
166	264
167	19
168	76
169	30
170	170
171	305
172	17
173	22
174	21
175	25
176	16
177	78
178	577

Cpd	IC₅₀ (nM)
179	94
180	177
181	97
182	104
183	235
184	272
185	>4000
186	110
187	456
188	53
189	256
190	22
191	20
192	11
193	23
194	11
195	318
196	102
197	26
198	52
199	62
200	109
201	307
202	724
203	46
204	16
205	26
206	60
207	12
208	126
209	836
210	108
211	48
212	12

Cpd	IC₅₀ (nM)
213	30
214	61
215	37
216	305
217	59
218	20
219	41
220	18
221	110
222	20
223	70
224	14
225	28
226	22
227	105
228	109
229	31
230	24
231	20
232	47
233	27
234	28
235	16
236	15
237	106
238	141
239	46
240	194
241	232
242	66
243	>3890
244	2310
245	17
246	114

Cpd	IC₅₀ (nM)
247	95
248	49
249	36
250	2150
251	94
252	67
253	35
254	71
255	20
256	1410
257	1570
258	1530
259	224
260	126
261	165
262	>4000
263	19
264	19
265	18
266	28
267	3080
268	62
269	19
270	76
271	1300
272	623
273	322
274	>4000
275	266
276	115
277	152
278	>20000
279	19
280	275

Cpd	IC₅₀ (nM)
281	189
282	110
283	1080
284	>12000
285	892
286	>4000
287	52
288	72
289	97
290	2850
291	453
292	48
293	294
294	134
295	115
296	>4000
297	>3620
298	192
299	114
300	140
301	>20000
302	776
303	266
304	>4000
305	674
306	67
307	44
308	59
309	31
310	50
311	57
312	40
313	34
314	24

Cpd	IC₅₀ (nM)
315	42
316	61
317	52
318	59
319	94
320	48
321	199
322	237
323	1240
324	407
325	796
326	52
327	45
328	>4000
329	134
330	>4000
331	14
332	61
333	3120
334	430
335	78
336	74
337	764
338	60
339	33
340	155
341	264
342	39
343	22
344	>20000
345	50
346	37
347	21
348	34

Cpd	IC₅₀ (nM)
349	62
350	62
351	35
352	>20000
353	1640
354	>20000
355	200
356	40
357	25
358	953
359	83
360	119
361	51
362	50
363	76
364	92
365	72
366	36
367	44
368	257
369	1080
370	532
371	42
372	2390
373	1530
374	3080
375	30
376	52
377	700
378	22
379	18
380	47
381	1970
382	39

Cpd	IC₅₀ (nM)
383	43
384	60
385	71
386	48
387	37
388	57
389	40
391	>4000
392	567
394	49
395	39
396	53
397	37
399	163
400	383
401	1120
402	732
403	168
404	19
405	22
406	26
407	25
408	19
409	17
410	22
411	11
412	13
413	11
414	40
415	28
416	12
417	22
418	33
419	23

Cpd	IC₅₀ (nM)
420	32
421	38
422	21
423	58
424	53
425	18
426	110
427	20
428	14
429	53
430	105
431	30
432	26
433	21
434	20
435	15
436	22
437	17
438	56
439	43
440	2150
441	59
442	24
443	32
444	25
445	29
446	19
447	56
448	19
449	40
450	58
451	48
452	23
453	36

Cpd	IC ₅₀ (nM)
454	35
455	14
456	27
457	47
458	21
459	46
460	30
461	39
462	22
463	46
464	26
465	62
466	55
467	42
468	>4000
469	215
470	383
471	852
472	899
474	626
475	307
476	175
477	239
478	61
479	19
480	31
481	29

3.5. *hTACE*

[00420] A base para o ensaio é a clivagem do substrato 5-FAM-LAQAVRSSSRK-5TAMRA (SEQ ID NO. 3) (Anaspec, custom 34891) por TACE humano (R&D SYSTEMS INC., No. Cat. 930-ADB).

[00421] Para a dose resposta (10 pontos), 4 µL de uma série de diluição de composto (concentração mais alta 2 mM, diluição 1/5 em

DMSO diluída mais 1 em 10 em água correspondendo a uma concentração mais alta final e 20 μM) são transferidos para placa Fluotrac 200 de 348 cavidades (Greiner, No. cat. 781076) e incubados em temperatura ambiente por 30 min com 26 μL de solução tampão (Tris 25 mM pH 8,0, ZnCl_2 2,5 μM ; CHAPS 0,1%) contendo TACE (0,05 ng/ μL) (será compreendido pelo versado na técnica que a leitura de potência é independente da concentração de enzima).

[00422] A reação é iniciada adicionando à placa de ensaio 5-FAM-LAQAVRSSSRK-5TAMRA (5 μL , 5 μM , Anaspec) no mesmo tampão.

[00423] Finalmente, a fluorescência é lida no Envision (Perkin Elmer) após uma incubação de 75 min em temperatura ambiente (Excitação 485 nm, emissão 530).

[00424] A IC_{50} medida para compostos ilustrativos da invenção é relatada na Tabela VII abaixo.

Tabela VIII. Potência de TACE de compostos ilustrativos da invenção

Cpd	IC_{50} (nM)
1	>20000
2	>17500
3	>5500
4	>5500
5	>3330
6	2360
7	>2930
8	>3220
9	2500
10	>2790
11	>20000
12	>4000
13	1170
14	>4000
16	457
17	>4000

Cpd	IC₅₀ (nM)
18	>4000
20	>4000
21	2060
24	298
25	>2000
26	>10000
27	>2000
28	>20000
32	>4000
33	429
34	>4000
35	>4000
36	670
37	>20000
39	588
40	2720
43	>20000
44	>20000
45	>20000
46	137
47	>20000
49	>20000
51	>3660
52	>20000
53	>4000
54	2270
55	>3310
56	3190
57	>12000
60	>20000
62	>20000
63	>20000
64	3140
65	56

Cpd	IC₅₀ (nM)
66	>20000
67	>4000
70	>20000
74	1360
75	550
76	1780
78	2660
79	277
80	>20000
83	2490
85	>4000
86	>4000
87	120
88	211
89	984
90	>4000
91	>4000
92	1050
93	>3530
94	>4000
95	>4000
96	3590
97	>4000
98	>4000
99	>14700
100	>4000
102	3400
103	4100
104	461
105	>20000
106	>20000
107	>4000
109	5260
111	963

Cpd	IC₅₀ (nM)
112	>4000
113	>20000
114	>20000
115	>20000
116	>4640
117	>4000
118	>4000
120	>4000
121	1100
122	>4000
123	1640
124	880
125	1800
126	>4000
127	>4000
128	>20000
129	>4000
130	>4000
132	348
133	195
134	>20000
135	>20000
136	>20000
137	>20000
138	>20000
139	1320
140	>20000
142	>4000
143	>20000
144	>4000
145	>4000
146	1580
147	>4000
148	>4000

Cpd	IC₅₀ (nM)
151	>20000
152	>20000
153	2270
154	>20000
155	>20000
156	>20000
157	>20000
158	>20000
159	1870
160	>20000
161	>20000
162	>20000
163	>20000
164	>20000
165	>20000
166	>20000
167	>4000
168	>20000
169	>20000
170	n/a
171	>20000
172	311
173	3140
174	321
175	251
176	1230
177	1990
179	785
180	>4000
181	2860
182	>4000
183	>20000
186	4070
187	>20000

Cpd	IC₅₀ (nM)
188	>4000
189	>4000
190	>20000
191	>20000
192	>4000
193	>20000
194	>4000
196	>3930
197	134
198	817
199	1050
200	1060
201	>20000
203	>20000
204	3870
205	>20000
206	>4000
207	>4000
208	>4000
209	>4000
210	1440
211	3740
212	>4000
213	>20000
214	>4000
215	>12000
216	>4000
217	>4000
218	272
219	441
220	245
221	3200
222	337
223	>4000

Cpd	IC₅₀ (nM)
224	>4000
225	>20000
226	>4000
227	>3510
228	>4000
229	>4000
230	207
231	106
232	>4000
233	>4000
234	>4000
235	1320
236	225
237	>4000
238	3160
239	>4000
240	>20000
241	>12000
242	2520
243	>19500
244	>19500
245	2130
246	>19500
247	>19600
248	>3780
249	>19600
250	417
251	>12000
252	2690
253	>20000
254	1000
255	>20000
256	>20000
257	>4000

Cpd	IC₅₀ (nM)
258	>20000
259	>20000
260	>20000
261	>20000
262	>4000
263	2620
264	>4000
265	>4000
266	>4000
267	>4000
268	>4000
269	840
270	>4000
271	>20000
272	>4000
273	>20000
274	>20000
275	>20000
276	>4000
277	>4000
278	>20000
279	2990
280	>20000
281	>20000
282	>20000
283	>20000
284	>20000
285	>4000
286	>20000
287	>4000
288	>4000
289	>4000
290	>20000
291	>20000

Cpd	IC₅₀ (nM)
292	>4000
294	>20000
295	>20000
296	>20000
297	>20000
298	>20000
299	>20000
300	>20000
301	>20000
302	>20000
303	>20000
304	>20000
305	>20000
306	>4000
307	3590
308	>4000
309	>4000
310	1320
311	3070
312	3680
313	>20000
314	>4000
315	>4000
316	>4000
317	>4000
318	2190
319	>4000
320	>4000
321	>4000
322	>4000
323	>4000
324	>4000
325	>20000
326	>4000

Cpd	IC₅₀ (nM)
327	>4000
328	>20000
329	>20000
330	>20000
331	>4000
332	>20000
333	>20000
334	>20000
335	>4000
336	>4000
337	>20000
338	>4000
339	>4000
340	>4000
341	885
342	>4000
343	>20000
344	>20000
345	>4000
346	>4000
347	2380
348	>4000
349	>4000
350	>20000
351	>20000
352	>20000
353	>20000
354	>20000
355	>20000
356	>4000
357	>4000
358	>20000
359	>12000
360	>20000

Cpd	IC₅₀ (nM)
361	>20000
362	>20000
363	>12000
364	>20000
365	>9330
366	>4000
367	>4000
368	>20000
369	>20000
370	>20000
371	>3730
372	>20000
373	>20000
374	>20000
375	1130
376	2430
377	>20000
378	>4000
379	1490
380	>4000
381	>20000
382	>20000
383	>4000
384	2230
385	>4000
386	>4000
387	>4000
388	>4000
389	>4000
391	>4000
392	>20000
394	>20000
395	>20000
396	>4000

Cpd	IC₅₀ (nM)
397	>4000
400	2930
404	>4000
405	>4000
406	>4000
407	479
408	>4000
409	311
410	170
411	>4000
412	>20000
413	>4000
414	>4000
415	396
416	>4000
417	479
418	>4000
419	>4000
420	2980
421	>4000
422	>4000
423	1470
424	>10800
425	245
426	3200
427	337
428	>4000
429	>3980
430	>3510
431	>4000
432	>4000
433	1250
434	106
435	225

Cpd	IC₅₀ (nM)
436	368
437	2130
438	1280
439	787
440	417
441	>20000
442	789
443	>4000
444	>4000
445	>4000
446	840
447	3620
448	2990
449	>20000
450	>20000
451	>12000
452	1780
453	3180
454	2980
455	>4000
456	>4000
457	>4000
458	2380
459	1740
460	>4000
461	2540
462	>4000
463	>4000
464	>4000
465	3500
466	2640
467	>4000
468	>4000
469	>4000

Cpd	IC₅₀ (nM)
470	2930
472	>4000
474	>4000
475	2650
476	>4000
477	>20000
478	>4000
479	>4000
480	>20000
481	3950

3.6 hMMP1

[00425] Inibição das proteases humanas MMP1 foi determinada na REACTION BIOLOGY (Reaction Biology Corp. 1 Great Valley Parkway, Suite 2 Malvern, PA 19355, USA) em ensaios bioquímicos baseados em fluorescência. As atividades de protease foram monitoradas como uma medição de curso de tempo do aumento em sinal de fluorescência a partir dos substratos de peptídeo fluorescentemente marcados, e porção linear inicial de inclinação (sinal/min) foi analisada.

[00426] Para determinar a IC₅₀, um composto é testado partindo de 100 nM (diluição mais alta) com uma diluição 1/3.

[00427] A IC₅₀ medida para compostos ilustrativos da invenção é relatada na Tabela IX abaixo.

Tabela IX. Potência de hMMP-1 de compostos ilustrativos da invenção

Cpd	IC₅₀ (nM)
27	30000
36	30000
40	>30000
55	>30000
255	>30000

3.7. hMMP2

3.7.1. Protocolo 1

[00428] A base para o ensaio é a clivagem do substrato 520 MMP

FRET Substrate XV (Anaspec, No. Catálogo: AS-60582-01) por MMP2 humana (R&D SYSTEMS INC. Systems Inc., No. cat. 902-MP).

[00429] Para a dose resposta (10 pontos), 4 µL de uma série de diluição de composto (concentração mais alta 2 mM, diluição 1/5 em DMSO diluída mais 1 em 10 em água, correspondendo a uma concentração final mais alta de 20 µM) são transferidos para placa Fluotrac 200 de 384 cavidades (Greiner, No. Cat. 781076) e incubados em temperatura ambiente por 30 min com uma solução tampão 26 µL (Tris 50 mM pH 7,5, CaCl₂ 10 mM, NaCl 150 mM, Brij35 0,05%) contendo MMP2 preativada (0,0125 ng/µL) (será compreendido pelo versado na técnica que a leitura de potência é independente da concentração de enzima). MMP2 humana é preativada através de incubação da enzima no mesmo tampão complementado com acetato p-aminofenilmercúrico recém-preparado recém-preparado 1 mM (AMPA) por 1 hora a 37°C.

[00430] A reação é iniciada adicionando à placa de ensaio 520 MMP FRET Substrate XV (10 µL, 4 µL, Anaspec) no mesmo tampão.

[00431] Finalmente, a fluorescência é lida no Envision (Perkin Elmer) após uma incubação de 30 min em temperatura ambiente (Excitação 485 nm, Emissão 530).

[00432] A IC₅₀ medida para compostos ilustrativos da invenção é relatada na Tabela X abaixo.

Tabela X. Potência de hMMP-2 de compostos ilustrativos da invenção

Cpd	IC ₅₀ (nM)
1	1570
2	250
3	1480
4	259
5	44
6	379
7	>16700
8	>16700

Cpd	IC₅₀ (nM)
9	271
10	26
11	>20000
12	>20000
13	>20000
14	38
16	>16700
18	>20000
20	>20000
21	>20000
24	>20000
25	101
26	111
27	>10000
32	>20000
33	>20000
34	220
35	>20000
36	>20000
37	914
39	>20000
40	>4000
44	2950
45	>4000
46	>20000
47	550
49	83
51	n/a
52	2910
53	3930
54	n/a
55	>20000
56	140
57	n/a

Cpd	IC ₅₀ (nM)
60	>20000
62	>20000
63	>20000
64	>20000
65	>20000

3.7.2. Protocolo 2

[00433] A base para o ensaio é a clivagem do substrato 390 MMP FRET Substrate I (Anaspec, No. Catálogo: AS-27076) por MMP2 humana (R&D SYSTEMS INC. No. cat. 902-MP).

[00434] Para a dose resposta (10 pontos), 4 µL de uma série de diluição de composto (concentração mais alta 2 mM, diluição 1/5 em DMSO diluída mais 1 em 10 em água, correspondendo a uma concentração final mais alta de 20 µM) são transferidos para placa Fluotrac 200 de 384 cavidades (Greiner, No. Cat. 781076) e incubados em temperatura ambiente por 30 min com uma solução tampão 26 µL (Tris 45 mM pH 7,5, CaCl₂ 9 mM, NaCl 135 mM, Brij35 0,045%) contendo MMP2 preativada (0,03 ng/µL) (será compreendido pelo versado na técnica que a leitura de potência é independente da concentração de enzima).

[00435] A reação é iniciada adicionando à placa de ensaio 390 MMP FRET Substrate I (10 µL, 2,5 µL, Anaspec) no mesmo tampão.

[00436] Finalmente, a fluorescência é lida no Envision (Perkin Elmer) após uma incubação de 30 min em temperatura ambiente (Excitação 485 nm, Emissão 530).

[00437] A IC₅₀ medida para compostos ilustrativos da invenção é relatada na Tabela XI abaixo.

Tabela XI. Potência de hMMP-2 de compostos ilustrativos da invenção

Cpd	IC ₅₀ (nM)
3	2560

Cpd	IC ₅₀ (nM)
5	212
17	>20000
28	192
34	489
35	>20000
36	>20000
40	>20000
43	>20000
46	>20000
47	1410
51	>20000
53	>4000
54	>20000
55	>20000
57	>20000
60	>20000
64	>20000
65	>20000
66	>4000
67	794
70	1950
74	1410
75	>20000
76	674
78	711
79	>20000
80	452
83	407
85	>20000
86	>20000
87	>20000
88	>20000
89	>20000
90	219

Cpd	IC₅₀ (nM)
91	745
92	>20000
93	>20000
94	>20000
95	381
96	639
97	>20000
98	>20000
99	>20000
100	>20000
102	>20000
103	123
104	2560
105	212
106	>20000
107	192
109	489
111	>20000
112	>20000
113	>20000
114	>20000
115	>20000
116	1410
117	>20000
118	>4000
120	>20000
121	>20000
122	>20000
123	>20000
124	>20000
125	>20000
126	>4000
127	794
128	1950

Cpd	IC₅₀ (nM)
129	1410
130	>20000
132	674
133	711
134	>20000
135	452
136	407
137	>20000
138	>20000
139	>20000
140	>20000
142	>20000
143	219
144	745
145	>20000
146	>20000
147	>20000
148	381
151	639
152	>20000
153	>20000
154	>20000
155	>20000
156	>20000
157	123
158	2560
159	212
160	>20000
161	192
162	489
163	>20000
164	>20000
165	>20000
166	>20000

Cpd	IC₅₀ (nM)
167	>20000
168	1410
169	>20000
170	>4000
171	>20000
172	>20000
173	>20000
174	>20000
175	>20000
176	>20000
177	>4000
179	794
180	1950
181	1410
182	>20000
183	674
186	711
187	>20000
188	452
189	407
190	>20000
191	>20000
192	>20000
193	>20000
194	219
196	745
197	>20000
198	>20000
199	>20000
200	381
201	639
203	>20000
204	>20000
205	>20000

Cpd	IC₅₀ (nM)
206	>20000
207	>20000
208	123
209	2560
210	212
211	>20000
212	192
213	489
214	>20000
215	>20000
216	>20000
217	>20000
218	>20000
219	1410
220	>20000
221	>4000
222	>20000
223	>20000
224	>20000
225	>20000
226	>20000
227	>20000
228	>4000
229	794
230	1950
231	1410
232	>20000
233	674
234	711
235	>20000
236	452
237	407
238	>20000
239	>20000

Cpd	IC₅₀ (nM)
240	>20000
241	>20000
242	>20000
243	219
244	745
245	>20000
246	>20000
247	>20000
248	381
249	639
250	>20000
251	>20000
252	>20000
253	>20000
254	>20000
255	123
256	2560
257	212
258	>20000
259	192
260	489
261	>20000
262	>20000
263	>20000
264	>20000
265	>20000
266	1410
267	>20000
268	>4000
269	>20000
270	>20000
271	>20000
272	>20000
273	>20000

Cpd	IC₅₀ (nM)
274	>20000
275	>4000
276	794
277	1950
278	1410
279	>20000
280	674
281	711
282	>20000
283	452
284	407
285	>20000
286	>20000
287	>20000
288	>20000
289	>20000
290	219
291	745
292	>20000
294	>20000
295	>20000
296	381
297	639
298	>20000
299	>20000
300	>20000
301	>20000
302	>20000
303	123
304	2560
305	212
306	>20000
307	192
308	489

Cpd	IC₅₀ (nM)
309	>20000
310	>20000
311	>20000
312	>20000
313	>20000
314	1410
315	>20000
316	>4000
317	>20000
318	>20000
319	>20000
320	>20000
321	>20000
322	>20000
323	>4000
324	794
325	1950
326	1410
327	>20000
328	674
329	711
330	>20000
331	452
332	407
333	>20000
334	>20000
335	>20000
336	>20000
337	>20000
338	219
339	745
340	>20000
341	>20000
342	>20000

Cpd	IC₅₀ (nM)
343	381
344	639
345	>20000
346	>20000
347	>20000
348	>20000
349	>20000
350	123
351	2560
352	212
353	>20000
354	192
355	489
356	>20000
357	>20000
358	>20000
359	>20000
360	>20000
361	1410
362	>20000
363	>4000
364	>20000
365	>20000
366	>20000
367	>20000
368	>20000
369	>20000
370	>4000
371	794
372	1950
373	1410
374	>20000
375	674
376	711

Cpd	IC₅₀ (nM)
377	>20000
378	452
379	407
380	>20000
381	>20000
382	>20000
383	>20000
384	>20000
385	219
386	745
387	>20000
388	>20000
389	>20000
391	381
392	639
394	>20000
395	>20000
396	>20000
397	>20000
400	>20000
404	123
405	909
406	581
407	>20000
408	1370
409	3020
410	>4000
411	547
412	63
413	411
414	2053
415	1390
416	990
417	1070

Cpd	IC₅₀ (nM)
418	740
419	219
420	>14700
421	701
422	879
423	>20000
424	>20000
425	2820
426	>4000
427	>4000
428	38
429	>12000
430	>20000
431	501
432	581
433	>4000
434	1620
435	2590
436	>4000
437	225
438	3420
439	>3890
440	>20000
441	1530
442	>4000
443	1330
444	1440
445	945
446	119
447	>4000
448	2
449	1380
450	>3710
451	1100

Cpd	IC ₅₀ (nM)
452	1860
453	1540
454	449
455	209
456	279
457	3110
458	846
459	>20000
460	1040
461	>20000
462	946
463	2430
464	848
465	>20000
466	>20000
467	1860
468	>20000
469	520
470	>4000
472	>4000
474	3260
475	>4000
476	387
477	>20000
478	1020
479	31
480	53
481	3060

3.8. *hMMP8*

[00438] Inibição da protease humana MMP8 foi determinada na REACTION BIOLOGY (Reaction Biology Corp. 1 Great Valley Parkway, Suite 2 Malvern, PA 19355, USA, No. cat. MMP8) em ensaios bioquímicos baseados em fluorescência. A atividade de protease é

monitorada como uma medição de curso de tempo do aumento em sinal de fluorescência a partir dos substratos de peptídeo fluorescentemente marcados, e a inclinação (sinal/min) foi da porção linear inicial é medida.

[00439] A base para o ensaio é a clivagem do substrato 520 MMP FRET Substrate XIV (Anaspec No. Cat. AS-60581) por MMP8 humana (Enzo®, No. Cat. SE-255) em uma solução tampão (HEPES 50 mM pH 7,5, CaCl₂ 10 mM, Brij-35 0,01%, BSA 0,1 mg/mL).

[00440] Uma série de diluição de DMSO 100% de composto de teste (10 concentrações finais partindo da concentração mais alta 30 µM, com diluições seriais 1/3) é adicionada à MMP8 em solução tampão e incubada em temperatura ambiente por 5-15 min (será compreendido pelo versado na técnica que a leitura de potência é independente da concentração de enzima). A reação é então iniciada pela adição de 520 MMP FRET Substrate XIV (concentração final 5 µM) no mesmo tampão.

[00441] A Fluorescência é lida em intervalos de 5 min por 2 h com um Envision (Perkin Elmer) em temperatura ambiente (Excitação 485 nm, Emissão 520 nm). A inclinação da porção linear da curva de sinal de fluorescência é então calculada usando Excel. A atividade de protease percentual é calculada com relação a um controle DMSO sem inibidor definido como atividade de 100%. Encaixes de curva de IC₅₀ são realizados usando software Prism.

3.9. hMMP12

[00442] Inibição da proteínas MMP12 humana é determinada na REACTION BIOLOGY (Reaction Biology Corp. 1 Great Valley Parkway, Suite 2 Malvern, PA 19355, USA, No. cat. MMP12) em ensaios bioquímicos baseados em fluorescência. A atividade de protease é monitorada como uma medição de curso de tempo do aumento em sinal de fluorescência a partir dos substratos de peptídeo fluorescen-

temente marcados, e a inclinação (sinal/min) foi da porção linear inicial é medida.

[00443] A base para o ensaio é a clivagem do substrato 520 MMP FRET Substrate XIV (Anaspec No. Cat. AS-60581) por MMP12 humana (Enzo®, No. Cat. SE-138) em uma solução tampão (HEPES 50 mM pH 7,5, CaCl₂ 10 mM, Brij-35 0,01%, BSA 0,1 mg/mL).

[00444] Uma série de diluição de DMSO 100% de composto de teste (10 concentrações finais partindo da concentração mais alta 30 µM, com diluições seriais 1/3) é adicionada a MMP12 em solução tampão e incubada em temperatura ambiente por 5-15 min (será compreendido pelo versado na técnica que a leitura de potência é independente da concentração de enzima). A reação é então iniciada pela adição de 520 MMP FRET Substrate XIV (concentração final 5 µM) no mesmo tampão.

[00445] A Fluorescência é lida em intervalos de 5 min por 2 h com um Envision (Perkin Elmer) em temperatura ambiente (Excitação 485 nm, Emissão 520 nM). A inclinação da porção linear da curva de sinal de fluorescência é então calculada usando Excel. A atividade de protease percentual é calculada com relação a um controle DMSO sem inibidor definido como atividade de 100%. Encaixes de curva de IC₅₀ são realizados usando software Prism.

3.10. hMMP13

3.10.1. Protocolo 1

[00446] A base para o ensaio é a clivagem do substrato 390 MMP FRET Substrate I (No. Cat Anaspec AS-27076) por MMP13 humana (Chemicon, No. Cat. CC068).

[00447] Para a dose resposta (10 pontos), 4 µL de uma série de diluição de composto (concentração mais alta 20 µM, diluição 1/5 em água) são transferidos para placa Fluotrac 200 384 cavidades (Greiner, No. Cat. 781076) e incubados em temperatura ambiente por 30

min com uma solução tampão 26 μL (Tris 50 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, CaCl_2 10 mM, CHAPS 0,05%, ZnCl_2 5 μM) contendo MMP13 (0,01 ng/ μL) (será compreendido pelo versado na técnica que a leitura de potência é independente da concentração de enzima). MMP13 humana é preativada através de incubação da enzima no mesmo tampão complementado com acetato de p-aminofenilmercúrico recém-preparado (AMPA) por 1 hora a 37°C.

[00448] A reação é iniciada adicionando à placa de ensaio 390 MMP FRET Substrate I (10 μL , 2,5 μL , Anaspec) no mesmo tampão.

[00449] Finalmente, a fluorescência é lida no Envision (Perkin Elmer) após uma incubação de 45 min em temperatura ambiente (Excitação 485 nm, Emissão 530).

[00450] A IC_{50} medida para compostos ilustrativos da invenção é relatada na Tabela XII abaixo.

Tabela XII. Potência de hMMP-13 de compostos ilustrativos da invenção

Cpd nº	IC_{50} (nM)
3	>4000
5	794
17	>20000
27	>20000
28	2370
34	3210
35	>20000
36	>20000
40	>20000
43	>20000
46	n/a
47	>4000
53	>20000
54	>20000
55	>20000

Cpd nº	IC₅₀ (nM)
57	n/a
60	>20000
64	>20000
65	>20000
66	>20000
67	>3500
70	>4000
74	2660
75	>20000
76	2060
78	2100
79	>20000
80	3790
83	>4000
85	>20000
86	>20000
87	>20000
88	>20000
89	>20000
90	1210
91	1680
92	>20000
93	>20000
94	>20000
95	2200
96	1060
97	>20000
98	>20000
99	>20000
100	>20000
102	>20000
103	2000
104	>20000
105	>20000

Cpd nº	IC₅₀ (nM)
106	>20000
107	>20000
109	>4000
111	>20000
112	1880
113	3620
114	2580
115	>4000
116	>20000
117	>4000
118	>20000
120	>20000
121	70.6
122	>20000
123	919
124	1280
125	2120
126	>4000
127	>20000
128	>20000
129	>20000
130	>20000
132	3290
133	>20000
134	>20000
135	>20000
136	>20000
137	>20000
138	>4000
139	>20000
140	>4000
142	>20000
143	>20000
144	>20000

Cpd nº	IC₅₀ (nM)
145	>20000
146	3880
147	>4000
148	>20000
151	>20000
152	>20000
153	>4000
154	>4000
155	>20000
156	>20000
157	>20000
158	>20000
159	>20000
160	>20000
161	>20000
162	>4000
163	>20000
164	>20000
165	>20000
166	>20000
167	>4000
168	>20000
169	>20000
170	>20000
171	>4000
172	2740
173	>20000
174	>20000
175	>20000
176	>20000
177	>20000
179	>20000
180	>20000
181	>20000

Cpd nº	IC₅₀ (nM)
182	>20000
183	>20000
186	>20000
187	2610
188	2670
189	>20000
190	3060
191	1880
192	865
193	433
194	952
196	>20000
197	>4000
198	1940
199	>20000
200	>20000
201	>20000
203	>20000
204	>12000
205	>20000
206	>4000
207	2880
208	>20000
209	>20000
210	>14700
211	377
212	1040
213	>4000
214	>3510
215	>4000
216	>20000
217	>4000
218	2220
219	>4000

Cpd nº	IC₅₀ (nM)
220	>4000
221	>4000
222	>4000
223	>20000
224	152
225	3940
226	3270
227	>20000
228	>4000
229	3850
230	>20000
231	766
232	>20000
233	1710
234	5.6
235	21.2
236	1220
242	>20000
247	>20000
249	>4000
250	>20000
255	>20000
262	>20000
405	2333
406	2042
407	>20000
408	>4000
409	2740
410	>4000
411	865
412	433
413	952
414	>4000
415	1300

Cpd nº	IC ₅₀ (nM)
416	2880
417	3130
418	>4000
419	663
420	>14000
421	>4000
422	2330
423	>20000
424	>20000
425	>4000
426	>4000
427	>4000
428	152
429	>20000
430	>20000
431	3280
432	2040
433	>20000
434	766
435	1220
436	>4000
438	1850
439	>4000
440	>20000

3.10.2. Protocolo 2

[00451] A base para o ensaio é a clivagem do substrato 520 MMP FRET Substrate VI (Anaspec No. Cat AS-60582-01) por MMP13 humana (Chemicon, No. Cat. CC068).

[00452] Para a dose resposta (10 pontos), 4 µL de uma série de diluição de composto (concentração mais alta 2 mM, diluição 1/5 em DMSO diluída mais 1 em 10 em água, correspondendo a uma concentração mais alta final de 20 µM) são transferidos para placa Fluotrac 200 384 cavidades (Greiner, No. Cat. 781076) e incubados em tempe-

ratura ambiente por 30 min com uma solução tampão 26 μL (Tris 50 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, CaCl_2 10 mM, CHAPS 0,05%, ZnCl_2 5 μM) contendo MMP13 ($6,25 \cdot 10^{-6}$ $\mu\text{g}/\mu\text{L}$) (será compreendido pelo versado na técnica que a leitura de potência é independente da concentração de enzima).

[00453] A reação é iniciada adicionando à placa de ensaio 520 MMP FRET Substrate I (10 μL , 4 μM) no mesmo tampão.

[00454] Finalmente, a fluorescência é lida no Envision (Perkin Elmer) após uma incubação de 60 min em temperatura ambiente (Excitação 485 nm, Emissão 530).

[00455] A IC_{50} medida para compostos ilustrativos da invenção é relatada na Tabela XIII abaixo.

Tabela XIII. Potência de hMMP-13 de compostos ilustrativos da invenção

Cpd	IC_{50} (nM)
1	>20000
2	2370
3	>4000
4	2520
5	76.4
6	2150
7	>20000
8	>20000
9	1480
10	285
11	>20000
12	>20000
13	>20000
14	366
16	>20000
18	>20000
20	>20000
21	>20000

3.11. hMMP14

[00456] A base para o ensaio é a clivagem do substrato 390 MMP FRET Substrate I (Anaspec No. Cat. AS-27076) por MMP14 humana (Biomol, No. Cat. SE-259).

[00457] Para a dose resposta (10 pontos), 4 µL de uma série de diluição de composto (concentração mais alta 2 mM, diluição 1/5 em DMSO diluída mais 1 em 10 em água, correspondendo a uma concentração mais alta final de 20 µM) são transferidos para placa Fluotrac 200 384 cavidades (Greiner, No. Cat. 781076) e incubados em temperatura ambiente por 30 min com uma solução tampão 26 µL (MOPS 50 mM pH 7,5, CaCl₂ 5 mM, ZnCl₂ 1 µM, Brij35 0,1%) contendo MMP14 (0,05 ng/µL) (será compreendido pelo versado na técnica que a leitura de potência é independente da concentração de enzima).

[00458] Finalmente, a fluorescência é lida no Envision (Perkin Elmer) após uma incubação de 60 min em temperatura ambiente (Excitação 485 nm, Emissão 530).

[00459] A IC₅₀ medida para compostos ilustrativos da invenção é relatada na Tabela XIV abaixo.

Tabela XIV. Potência de hMMP-14 de compostos ilustrativos da invenção

Cpd	IC ₅₀ (nM)
27	>20000
36	>20000
40	>20000
51	>20000
55	>20000
173	>20000
192	823
203	>4000
204	>20000
205	>4000
207	>4000

Cpd	IC₅₀ (nM)
210	>20000
212	378
214	1230
215	2600
217	>4000
218	1310
220	3840
223	>20000
226	978
227	>20000
228	>20000
229	682
230	>20000
231	549
232	>20000
233	384
234	7
235	26
236	1220
242	>20000
247	>4000
249	1230
251	>4000
255	3230
259	>20000
260	>20000
261	>20000
265	2295
266	3640
270	>4000
276	>20000
277	>20000
282	>20000
287	>4000

Cpd	IC₅₀ (nM)
288	>4000
295	3460
307	>20000
308	>20000
309	>20000
313	>20000
314	>20000
316	>20000
317	823
319	>4000
320	>20000
326	>4000
327	>4000
331	>20000
332	378
339	1230
342	2600
346	>4000
350	1310
351	3840
357	>20000
359	978
365	>20000
367	>20000
371	682
375	>20000
388	549
389	>20000
391	384
396	7
397	26
400	1220
404	>20000
405	3817

Cpd	IC₅₀ (nM)
406	1345
411	547
414	2053
416	990
418	740
420	>14700
421	701
422	879
423	>20000
424	>20000
425	2820
429	>12000
430	>20000
431	501
432	581
433	>4000
434	1620
435	2590
436	>4000
438	3420
439	>3890
441	1530
443	1330
444	1440
445	945
447	>4000
449	1380
450	>3710
451	1100
453	1540
455	209
457	3110
459	>20000
464	848

Cpd	IC ₅₀ (nM)
465	>20000
466	>20000
467	1860
468	>20000
469	520
470	>4000
472	>4000
474	3260
475	>4000
476	387
477	>20000
478	1020
479	31
480	53
481	3060

Exemplo 4. Ensaios celulares

4.1.1. Ensaio de explante de camundongo

[00460] Neste ensaio, quantificação de glicosaminoglicanos (GAGs) na forma de fragmentos de agrecano liberados da cartilagem em cultura é usada para determinar a eficácia de um composto de teste na prevenção de catabolismo de cartilagem.

[00461] O protocolo de explantes de cartilagem de camundongo é descrito por Stanton (Stanton e outros, 2011). Após eutanásia, a cartilagem da cabeça do fêmur das pernas direita e esquerda de um camundongo macho C57Bl6 de 3 dias de vida (Janvier, 7-10 g) foi posta em uma placa de cultura de 48 cavidades. O meio de cultura celular (400 µL) contendo IL1α humana (1 ng/mL) e composto de teste (3 µM) foram adicionados à cartilagem da cabeça do fêmur.

[00462] Após 3 dias de incubação, o sobrenadante é coletado e armazenado a -20° C até análise e as cartilagens são digeridas com uma solução de papaína a 60° C por 24 h. Usando a curva padrão realizada com uma faixa de dose de sulfato de condroitina, a concentração de

GAG é determinada no sobrenadante e no lisato usando solução de azul de dimetileno (leitura em um comprimento de onda de 590 nm).

[00463] A porcentagem de liberação de GAG é calculada como segue:

$$\text{GAG\%} = \frac{[\text{GAG}]_{\text{sobrenadante}}}{[\text{GAG}]_{\text{sobrenadante}} + [\text{GAG}]_{\text{lisato}}}$$

[00464] O efeito do composto de teste é expresso como porcentagem de inibição (PIN) usando a fórmula que segue:

$$\text{PIN} = \frac{\% \text{ média } [\text{GAG}]_{\text{veículo}} + \text{IL1}\alpha - \% \text{ média } [\text{GAG}]_{\text{composto}} + \text{IL1}\alpha}{\% \text{ média } [\text{GAG}]_{\text{veículo}} + \text{IL1}\alpha - \% \text{ média } [\text{GAG}]_{\text{composto}}} * 100$$

4.2. Ensaio de explante humano

[00465] Neste ensaio, os compostos são testados em explantes de cartilagem articular humana a fim de avaliar sua atividade sobre degradação de agrecano induzida por IL1 β . AGNx1 é o epítipo para degradação de agrecano mediada por agrecanases; por outro lado, AGNx2 é o epítipo para degradação de agrecano mediada por MMP. Desta maneira, quantificação de AGNx1 e AGNx2 pode ser usada para avaliar a atividade de um composto de teste.

[00466] Esses estudos foram conduzidos em Nordic Bioscience (Herlev Hovedgade 207, DK-2730 Herlev, Dinamarca).

[00467] Explantes de cartilagem articular humana são coletados de 3 hospitais da redondeza sob uma aplicação de comitê ético existente.

[00468] Explantes de cartilagem de profundidade grande de cartilagem OA de pacientes diferentes são cultivados por 21 dias em meio de cultura (DMEM/F12 com FCS 0,5%, PS 1%) contendo vários (controle positivo, não tratado e composto de teste a 0,1, 1 e 10 μ M).

[00469] Os explantes de cada paciente são cultivados em uma placa de cultura de 96 cavidades separada com 200 μ L/cavidade de PBS e as 6 réplicas de cada tratamento são distribuídas em um padrão diagonal na placa. Em cada ponto de tempo experimental (5, 12 e 19 dias), sobrenadantes são coletados das culturas de explante e novos meios de tratamento são adicionados. Os sobrenadantes são armaze-

nados a -20° C para análise de biomarcador posterior. A IL1 β humana (Sigma-Aldrich SRP3083) é usada em uma concentração de 10 ng/mL.

4.3. Resultados

[00470] As concentrações de AGNx1 e AGNx2 foram determinadas contra uma curva-padrão. Média e SEM foram representadas em gráfico usando o software Excel. ANOVA de uma via mais teste *post-hoc* de comparações múltiplas de Dunnet são usados para a análise estatística (software Prism 3.03).

Exemplo 5. Ensaios *in vivo*

5.1. Modelo de rato menisectomizado (MNZ) *in vivo*

5.1.1. Eficácia *in vivo* no modelo MNX

[00471] A eficácia *in vivo* foi estudada em um modelo de rato menisectomizado Lewis fêmea (MNX). O modelo de rato MNX é um modelo de doença bem validado de osteoartrite (Bendele, 2001; Janusz e outros, 2002; Pritzker e outros, 2006).

5.1.2. Procedimentos experimentais

5.1.2.1. Cirurgia e dosagem

[00472] Osteoartrite é induzida por menisectomia no dia 0 (D0) na perna direita de cada rato através de uma transecção do ligamento colateral mediano e 4 mm de ligamento são removidos. A parte interna do menisco é transectada verticalmente em duas abas que são empurradas para a frente e para trás da cavidade sinovial. Animais simulados sofrem apenas anestesia, incisão da pele e músculo e então sutura. No dia 1, os ratos são aleatoriamente designados para um grupo de tratamento (n=20 por grupo) de acordo com seu peso corporal, a fim de terem uma distribuição homogênea. De D2 a D21, os ratos são dosados *per os* (po) uma vez por dia (qd) ou duas vezes por dia (bid) com compostos formulados em metilcelulose (MC) 0,5% ou em HP β CD 10% pH 3,0.

5.1.2.2. Determinação de PK de estado uniforme (ssPK)

[00473] Após pelo menos 7 dias de tratamento, sangue é amostrado em 4 pontos de tempo após administração: 0, 1, 3 e 6 h (supondo que 24 h seja igual à amostra de pré-dose), a fim de determinar a exposição no plasma em estado uniforme.

5.1.2.3. *Histologia*

[00474] No sacrifício, a tíbia direita de cada rato é coletada e processada para análise histológica. Após 48 h de fixação em formaldeído 4%, as tíbias são descalcificadas em Osteosoft por 7 dias e cortadas em 2 metades antes de incrustar face a face em parafina. Cinco séries de ligação são cortadas em intervalos de 200 µm, cobrindo cerca de 1,5 mm da parte média do osso. Uma série de lâminas é tingida com Safranin O e verde claro para avaliação morfológica e classificação OARSI. As outras séries de ligação são montadas com DAPI para medição de densidade de condrócito.

[00475] O grau de lesão de cartilagem refletindo osteoartrite no platô da tíbia é avaliado e classificado usando o método OARSI com base na classificação e no estágio de lesão de cartilagem (Pritzker e outros, 2006). A classificação de OARSI é avaliada de uma maneira cega por dois leitores diferentes. Para cada tíbia, uma classificação é atribuída como a média da classificação OARSI das 5 seções.

[00476] Para análise estatística, as médias de grupos são comparadas com um teste Kruskal-Wallis estratificado seguido por teste *post hoc* de comparação múltipla Dunnett.

[00477] Níveis de significância: ns: não estatisticamente significativo; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ versus veículo MNX. Análises estatísticas são feitas em todos os grupos de estudo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

[00478] Será compreendido por aqueles versados na técnica que as descrições que seguem são de natureza exemplar e explicativa e pretendem ilustrar a invenção e suas modalidades preferidas. Através de

experimentação de rotina, um versado na técnica reconhecerá modificações e variações aparentes que podem ser feitas sem se afastar do espírito e escopo. Todas tais modificações dentro do escopo da presente invenção pretendem ser incluídas aqui. Desta maneira, a invenção pretende ser definida não pela descrição acima, mas pelas reivindicações que seguem e seus equivalentes.

[00479] Todas as publicações, incluindo, mas não limitado a, patentes e pedidos de patente, mencionadas no presente pedido são aqui incorporadas a título de referência como se cada publicação individual fosse especificamente e individualmente indicada estar incorporada aqui a título de referência como integralmente mostrada.

[00480] Deve ser compreendido que fatores tal como a capacidade de penetração celular diferencial dos vários compostos podem contribuir para as discrepâncias entre a atividade dos compostos nos ensaios bioquímicos e celulares *in vitro*.

[00481] Pelo menos alguns dos nomes químicos do composto da invenção como dados e mostrado no presente pedido podem ter sido gerados em uma base automática através do uso de um programa de software de nome químico comercialmente disponível e não foram independentemente verificados. Programas representativos realizando tal função incluem a ferramenta de nomeação Lexichem vendida pela Open Eye Software, Inc. e a ferramenta Autonom Software vendida pela MDL, Inc. No caso onde o nome químico indicado e a estrutura mostrada diferem, a estrutura mostrada vai prevalecer.

REFERÊNCIAS

Ref 1): Abbaszade, I., Liu, R-Q., Yang, F., Rosenfeld, S.A., Ross, O.H., Link, J.R., Ellis, D.M., Tortorella, M.D., Pratta, M.A., Hollis, J.M., Wynn, R., Duke, J.L., George, H.J., Hillman, M.C., Murphy, K., Wiswall, B.H., Copeland, R.A., Decicco, CP., Bruckner, R., Nagase, H., Itoh, Y., Newton, R.C., Magolda, R.L., Trzaskos, J.M., Hollis, G.F., Arner, E.C.,

Burn, T.C., 1999. Cloning and Characterization of ADAMTS1, an Aggrecanase from the ADAMTS Family. *J. Biol. Chem.* 274, 23443-23450.

Ref 2): Bendele, A., 2001. Animal models of rheumatoid arthritis. *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.* 1, 377-385.

Ref 3): Botter, S.M., Glasson, S.S., Hopkins, B., Clockaerts, S., Weinans, H., van Leeuwen, J.P.T.M., van Osch, G.J.V.M., 2009. ADAMTS5^{-/-} mice have less subchondral bone changes after induction of osteoarthritis through surgical instability: implications for a link between cartilage and subchondral bone changes. *Osteoarthritis Cartilage* 17, 636-645. doi:10.1016/j.joca.2008.09.018

Ref 4): Bundgaard, H., 1985. Design of prodrugs. Elsevier.

Ref 5): Chiusaroli, R., Visintin, M., Caselli, G., Rovati, L.C., 2013. Anti-Adamts-5 Antibody, Derivatives and Uses Thereof. WO2013153189 (A1).

Ref 6): Chockalingam, P.S., Sun, W., Rivera-Bermudez, M.A., Zeng, W., Dufield, D.R., Larsson, S., Lohmander, L.S., Flannery, C.R., Glasson, S.S., Georgiadis, K.E., Morris, E.A., 2011. Elevated aggrecanase activity in a rat model of joint injury is attenuated by an aggrecanase specific inhibitor. *Osteoarthritis Cartilage* 19, 315-323. doi:10.1016/j.joca.2010.12.004

Ref 7): Clegg, D.O., Reda, D.J., Harris, C.L., Klein, M.A., O'Dell, J.R., Hooper, M.M., Bradley, J.D., Bingham, CO., Weisman, M.H., Jackson, C.G., Lane, N.E., Cush, J.J., Moreland, L.W., Schumacher, H.R., Oddis, C.V., Wolfe, F., Molitor, J.A., Yocum, D.E., Schnitzer, T.J., Furst, D.E., Sawitzke, A.D., Shi, H., Brandt, K.D., Moskowitz, R.W., Williams, H.J., 2006. Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis. *N. Engl. J. Med.* 354, 795-808. doi:10.1056/NEJMoa052771

Ref 8): Dufour, A., Overall, CM., 2013. Missing the target: matrix metal-

loproteinase antitargets in inflammation and cancer. *Trends Pharmacol. Sci.* 34, 233-242. doi:10.1016/j.tips.2013.02.004

Ref 9): Georgiadis, D., Yiotakis, A., 2008. Specific targeting of metzincin family members with small-molecule inhibitors: Progress toward a multifarious challenge. *Bioorg. Med. Chem.* 16, 8781-8794. doi:10.1016/j.bmc.2008.08.058

Ref 10): Glasson, S.S., Askew, R., Sheppard, B., Carito, B., Blanchet, T., Ma, H.-L., Flannery, C.R., Peluso, D., Kanki, K., Yang, Z., Majumdar, M.K., Morris, E.A., 2005. Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis. *Nature* 434, 644-648. doi:10.1038/nature03369

Ref 11): Janusz, M.J., Bendele, A.M., Brown, K.K., Taiwo, Y.O., Hsieh, L., Heitmeyer, S.A., 2002. Induction of osteoarthritis in the rat by surgical tear of the meniscus: Inhibition of joint damage by a matrix metalloproteinase inhibitor. *Osteoarthritis Cartilage* 10, 785-791. doi:10.1053/joca.2002.0823

Ref 12): Kato, I., Higashimoto, M., Tamura, O., Ishibashi, H., 2003. Total Synthesis of Mappicine Ketone (Nothapodytine B) by Means of Sulfur-Directed 5-exo-Selective Aryl Radical Cyclization onto Enamides. *J. Org. Chem.* 68, 7983-7989. doi:10.1021/jo030177m

Ref 13): Larsson, S., Lohmander, L.S., Struglics, A., 2014. An ARGS-aggrecan assay for analysis in blood and synovial fluid. *Osteoarthritis Cartilage* 22, 242-249. doi:10.1016/j.joca.2013.12.010

Ref 14): Little, C.B., Meeker, C.T., Golub, S.B., Lawlor, K.E., Farmer, P.J., Smith, S.M., Fosang, A.J., 2007. Blocking aggrecanase cleavage in the aggrecan interglobular domain abrogates cartilage erosion and promotes cartilage repair. *J. Clin. Invest.* 117, 1627-1636. doi:10.1172/JCI30765

Ref 15): Malfait, A.M., Ritchie, J., Gil, A.S., Austin, J.-S., Hartke, J., Qin, W., Tortorella, M.D., Mogil, J.S., 2010. ADAMTS-5 deficient mice

do not develop mechanical allodynia associated with osteoarthritis following medial meniscal destabilization. *Osteoarthritis Cartilage* 18, 572-580. doi:10.1016/j.joca.2009.11.013

Ref 16): Mobasheri, A., 2013. The Future of Osteoarthritis Therapeutics: Targeted Pharmacological Therapy. *Curr. Rheumatol. Rep.* 15. doi:10.1007/s11926-013-0364-9

Ref 17): Pond, M.J., Nuki, G., 1973. Experimentally-induced osteoarthritis in the dog. *Ann. Rheum. Dis.* 32, 387-388.

Ref 18): Pritzker, K.P.H., Gay, S., Jimenez, S.A., Ostergaard, K., Pelletier, J. -P., Revell, P.A., Salter, D., van den Berg, W.B., 2006. Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. *Osteoarthritis Cartilage* 14, 13-29. doi:10.1016/j.joca.2005.07.014

Ref 19): Shiomi, T., Lemaitre, V., D'Armiento, J., Okada, Y., 2010. Matrix metalloproteinases, a disintegrin and metalloproteinases, and a disintegrin and metalloproteinases with thrombospondin motifs in non-neoplastic diseases. *Pathol. Int.* 60, 477-496. doi:10.1111/j.1440-1827.2010.02547.x

Ref 20): Stanton, H., Golub, S.B., Rogerson, F.M., Last, K., Little, C.B., Fosang, A. J., 2011. Investigating ADAMTS-mediated aggrecanolytic activity in mouse cartilage. *Nat. Protoc.* 6, 388-404. doi:10.1038/nprot.2010.179

Ref 21): Stanton, H., Rogerson, F.M., East, C.J., Golub, S.B., Lawlor, K.E., Meeker, C.T., Little, C.B., Last, K., Farmer, P.J., Campbell, I.K., Fourie, A.M., Fosang, A.J., 2005. ADAMTS5 is the major aggrecanase in mouse cartilage *in vivo* and *in vitro*. *Nature* 434, 648-652. doi:10.1038/nature03417

Ref 22): Tortorella, M.D., Malfait, A.M., 2008. Will the real aggrecanase(s) step up: evaluating the criteria that define aggrecanase activity in osteoarthritis. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 9, 16-23.

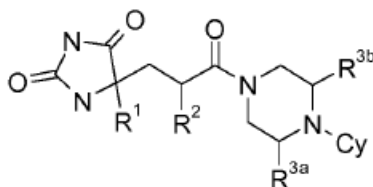
Ref 23): Wieland, H.A., Michaelis, M., Kirschbaum, B.J., Rudolphi,

K.A., 2005. Osteoarthritis - an unbeatable disease? Nat. Rev. Drug Discov. 4, 331-344. doi:10.1038/nrd1693

Ref 24): Wuts, P.G.M., Greene, T.W., 2012. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4 edição, ed. Wiley-Interscience.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é de acordo com a Fórmula I:



I

em que

R¹ é:

- H,
- C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída com um ou mais grupos R⁴ independentemente selecionados,
- C₃₋₇ cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com um ou mais grupos R⁴ independentemente selecionados,
- hetero-cicloalquila monocíclica de 4-7 membros compreendendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, opcionalmente substituída com uma ou mais C₁₋₄ alquila, -C(=O)C₁₋₄alquila ou -C(=O)OC₁₋₄alquila independentemente selecionada,
- fenila opcionalmente substituída com um ou mais grupos R⁵ independentemente selecionados,
- fenila fundida a uma hetero-cicloalquila monocíclica de 5-6 membros compreendendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, cuja hetero-cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais =O, ou
- heteroarila monocíclica de 5-6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, opcionalmente substituída com um ou mais grupos R⁵ independentemente selecionados;

R² é independentemente selecionado de:

- H,
- OH,
- C₁₋₄ alcóxi, e
- C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída com um
 - OH,
 - CN,
 - C₁₋₄ alcóxi opcionalmente substituído com uma fenila,

e

○ heteroarila monocíclica de 5-6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, opcionalmente substituída com uma ou mais C₁₋₄ alquila independentemente selecionada;

cada R^{3a} e R^{3b} é independentemente selecionado de:

- H e
- C₁₋₄ alquila;

Cy é

— arila monocíclica ou bicíclica fundida de 6-10 membros opcionalmente substituída com um ou mais grupos R⁶ independentemente selecionados,

— heteroarila monocíclica ou bicíclica fundida de 5-10 membros compreendendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, opcionalmente substituída com um ou mais grupos R⁶ independentemente selecionados;

R⁴ é

- halo,
- OH,
- CN,
- C₁₋₄ alquila,
- C₁₋₄ alcóxi opcionalmente substituído com um C₁₋₄ alcóxi

ou fenila,

— C₁₋₄ tioalcóxi,
 - hetero-cicloalquila monocíclica de 4-7 membros compreendendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de N, S e O, opcionalmente substituída com um ou mais halo ou —C(=O)OC₁₋₄ alquila,

- fenila,
- S(=O)₂C₁₋₄alquila,
- C(=O)OR^{7a},
- C(=O)NR^{7b}R^{7c},
- NHC(=O)OR^{7d},
- NHC(=O)R^{7e} ou
- NR^{8a}R^{8b};

cada R⁵ é

- halo,
- OH,
- CN,
- C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, -NR^{9a}R^{9b} ou —C(=O)NR^{9c}R^{9d} independentemente selecionado,
- C₁₋₄ alcóxi opcionalmente substituído com um —NR^{9e}R^{9f}

ou

- S(=O)₂C₁₋₄alquila;

cada R⁶ é

- halo,
- CN,
- NO₂,
- CH₃,
- heteroarila monocíclica ou bicíclica fundida de 5-10 membros compreendendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, opcionalmente substituída com um ou mais halo, C₁₋₄ alquila ou C₁₋₄ alcóxi independentemente selecionado ou

— $\text{NR}^{9g}\text{R}^{9h}$;

cada R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} ou R^{7e} é

— H ou

— C_{1-4} alquila opcionalmente substituída com um OH, C_{1-4}

alcóxi;

cada R^{8a} ou R^{8b} é independentemente selecionado de

— H e

— C_{1-4} alquila opcionalmente substituída com um ou mais OH, C_{1-4} alcóxi ou fenila independentemente selecionado;

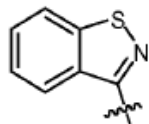
cada R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , R^{9d} , R^{9e} , R^{9f} , R^{9g} e R^{9h} é independentemente selecionado de H e C_{1-4} alquila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato ou um sal farmaceuticamente aceitável de um solvato do mesmo;

desde que:

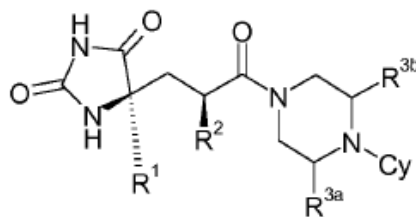
— R^1 e R^2 não sejam simultaneamente H e

— quando R^1 for Me, e R^2 for H, então Cy não seja



ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato, ou o sal do solvato do mesmo.

2. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é de acordo com a Fórmula II:



II

em que R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} e Cy são como acima definido.

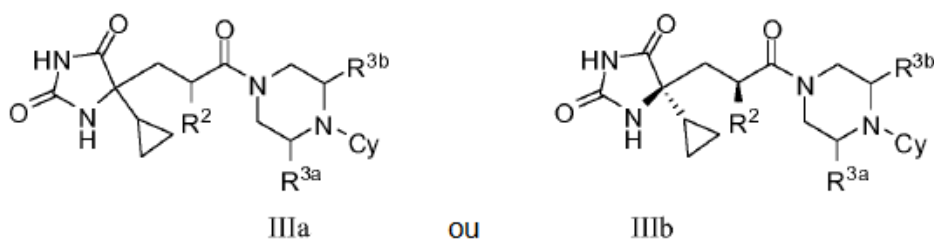
3. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R^1 é H.

4. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R^1 é C_{1-4} alquila.

5. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R^1 é C_{3-7} cicloalquila monocíclica.

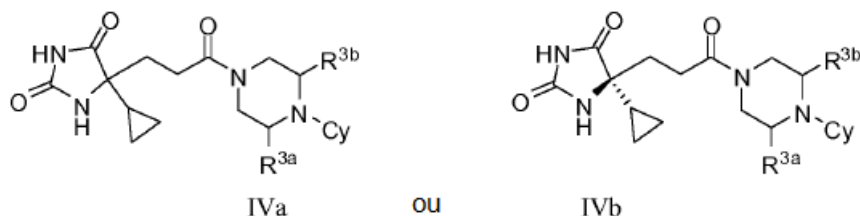
6. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é de acordo com a Fórmula IIIa ou IIIb:



em que R^2 , R^{3a} , R^{3b} e Cy são como descrito na reivindicação 1.

7. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R^2 é C_{1-4} alquila.

8. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é de acordo com a Fórmula IVa ou IVb:



em que R^{3a} , R^{3b} e Cy são como descrito na reivindicação 1.

9. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que cada R^{3a} e R^{3b} é independentemente

selecionado de H e CH₃.

10. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que Cy é arila de 6-10 membros, substituída com um ou mais grupos R₆ independentemente selecionados.

11. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que Cy é fenila substituída com um ou mais grupos R₆ independentemente selecionados.

12. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 10 ou 11, caracterizado pelo fato de que cada R⁶ é F, Cl, CN, -CH₃ ou NO₂.

13. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado de

5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,

5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-5-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,

(5S)-5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

(5S)-5-ciclopropil-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

5-[3-[(3S)-4-(4-clorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,

5-[3-[4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,

5-[2-[4-(3,5-diclorofenil)piperazina-1-carbonil]butil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

(S)-5-((S)-3-((S)-4-(3-cloro-4-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-

il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,
5-[3-[4-(3-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona,
N-[2-[4-[3-[4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]etil]carbamato de terc-butila,
(5S)-5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
5-ciclopropil-5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
(5R)-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3-cloro-4-flúor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[3-flúor-5-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-(hidroximetil)-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
5-[3-[(3S)-4-(3-clorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3,5-difluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,
5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-

5-(2-metilsulfoniletil)imidazolidina-2,4-diona,
 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-
 5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
 (5S)-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-
 piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-
 oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
 5-[3-[4-(4-cloro-3,5-difluór-fenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-
 oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,
 5-ciclopropil-5-[3-[4-(5-flúor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-2-
 metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,
 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-
 5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona, e
 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-
 propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona.

14. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável e uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13.

15. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que compreende um agente terapêutico adicional.

16. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que o agente terapêutico adicional é um agente para a profilaxia e/ou tratamento de condições inflamatórias e/ou doenças envolvendo degradação de cartilagem e/ou rompimento de homeostase de cartilagem.